

THESIS

MUNICH

1969

ÜBER DIE STOFFWECHSELWIRKUNGEN
EINES NEUEN STEROIDS

(6,16 - Dimethyl - 6, 15 - bisdehydro - prednisolon)

Klaus - Detlev | Kahl

München
1969

Aus der II. Medizinischen Abteilung (Chefarzt Prof.
Dr. A. Schrader) und dem Klinisch-Chemischen Institut
(Chefarzt Priv. Doz. Dr. M. Knedel) am Städtischen
Krankenhaus München-Harlaching

ÜBER DIE STOFFWECHSELWIRKUNGEN EINES NEUEN STEROIDS
(6,16-Dimethyl-6, 15-bisdehydro-prednisolon)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Klaus-Detlev Kahl
aus Köln

München 1969

Berichterstatter : Chefarzt Priv. Doz. Dr. M. Knedel
Mitberichterstatter : Prof. Dr. H. Schwiegk
Dekan : Prof. Dr. F. Marguth
Tag der mündlichen Prüfung: 15. 7. 69

Inhaltsverzeichnis

=====

	Seite
A Einleitung	1
a) Chemie der Nebennierenrinden-Hormone	1
b) Physiologische und pharmakologische Wirkungen der Corticosteroide	3
c) Entwicklung und Eigenschaften synthetischer Corticosteroide	7
B Prüfung eines neuen Steroids (StC 1361)	9
I. Bisher bekannte experimentelle Daten	9
II. Eigene Untersuchungen	18
a) Krankengut	18
b) Dosierung	18
c) Methodik	20
Klinische Befunde und Behandlungsverlauf (Kasuistik)	33
Klinische Resultate	77
Laborchemische Resultate	80
C Zusammenfassung	88
D Literaturverzeichnis	89



Digitized by the Internet Archive
in 2026

E I N L E I T U N G

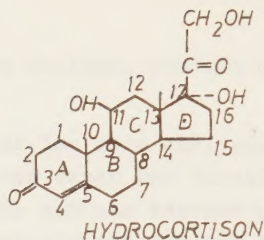
=====

Die Nebennierenrindenhormone gehören chemisch zu den Steroiden.

Das Gerüst des Steroidmoleküls läßt sich auf das Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst und damit das Sterin Cholesterin zurückführen. Es besteht aus den drei sechsgliedrigen Ringen A, B und C und dem fünfgliedrigen Ring D mit 2 Methylgruppen am Kohlenstoffatom 10 und 13. Durch die Ringverknüpfungen sind bestimmte Ebenen bedingt; damit ist eine geometrische Isomerie möglich. Zwei Substituenten an den Ringverknüpfungen können entweder auf derselben Seite der Ringebene stehen (cis- β -Stellung) oder auf verschiedenen Seiten (trans- α -Stellung). Bei den Steroidhormonen sind die Ringe AB cis, BC und CD trans verknüpft. Die räumliche Stellung sämtlicher Substituenten wird auf die Methylgruppe am C-Atom 10 bezogen. Diese wird als über der Ringebene stehend angenommen.

Cis- β -Konfiguration bedeutet, daß der Substituent auf der gleichen Seite der Ebene des Ringsystems wie die Methylgruppe an C-10 steht, trans- α -Konfiguration, daß diese Gruppe auf der anderen Seite steht. In den Strukturformeln wird die β -Lage durch eine ausgezogene, die α -Lage durch eine gestrichelte Linie gekennzeichnet.

Die Corticosteroide, d. h. die Steroidhormone der Nebennierenrinde, haben als Besonderheit im Gegensatz zu den Steroidhormonen der Gonaden eine Doppelbindung im Ring A, die in Konjugation mit der Bindung eines Carbonylsauerstoffatoms in C-3 steht und eine Seitenkette mit zwei Kohlenstoffatomen am Ring D in C-17, die in C-20 einen Carbonylsauerstoff und in C-21 eine Hydroxylgruppe trägt. Durch Einführung weiterer Hydroxylgruppen in C-11 und C-17 entsteht Hydrocortison (=Cortisol). Wird im Hydrocortison die Hydroxylgruppe an C-11 zu einer Ketogruppe oxydiert, so entsteht Cortison.



Hydrocortison und Cortison wurden schon im Jahre 1937 von KENDALL bzw. REICHSTEIN aus Nebennierenrindenextrakten isoliert. Sie fanden damals aber noch keine klinische Bedeutung. Erst im Jahre 1948 wurde von HENCH die entzündungshemmende Wirkung der Corticosteroide erkannt. Er wandte Cortison erfolgreich beim primär chronischen Gelenkrheumatismus an. Damit wurde die Cortisontherapie erstmals in die Klinik eingeführt. Seit dem hat sich das Anwendungsgebiet der Cortisontherapie wesentlich erweitert, insbesondere durch die Synthese neuer wirksamer Derivate.

Grundsätzlich lassen sich drei Indikationen für die Therapie mit Corticosteroiden abgrenzen:

1. Die Substitutionstherapie bei Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde.
2. Hemmtherapie: Die exogene Zufuhr der Corticosteroide führt zu einer Verminderung der körpereigenen Produktion, z. B. beim AGS.
3. Die pharmakodynamische Therapie: Sie besteht in einer Entzündungshemmung toxischer, allergischer und infektiöser Prozesse, verbunden mit einem analgetischen Effekt (s. später).

Physiologische und pharmakologische Wirkungen der Cor-

ticosteroide

Nach ihrer physiologischen Wirkung lassen sich die Corticosteroide in zwei Gruppen einteilen: die Glucocorticoide und die Mineralocorticoide. Diese Einteilung wird dadurch erschwert, daß die Corticosteroide, wenn auch in unterschiedlicher Stärke, beide Eigenschaften besitzen. Die Glucocorticoide sind also gekennzeichnet durch ihre vorwiegende Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel, die Mineralocorticoide durch ihre vorwiegende Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel.

1. Wirkung auf den Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel

Der wichtigste Vertreter der Mineralocorticoide, das Aldosteron und sein Metabolit, das Desoxycorticosteron (=Cortexon), stellen den Mineral-Elektrolythaushalt durch Konstanterhaltung des Na/K-Quotienten ein. Ihre unmittelbare Wirkung besteht in einer Retention von Natrium durch Förderung der Na-Rückresorption in den Nierentubuli und vermehrter Ausscheidung von Kalium. Der Einfluß des Glucocorticoids Cortisol auf den Elektrolythaushalt ist nur gering.

Bei längerer Therapie mit Glucocorticoiden kann es aber auch zu mineralocorticoiden Nebenwirkungen kommen:

Die mit der verstärkten Natriumrückresorption verbundene Wasserretention führt zur Vermehrung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens, Verdünnung des Blutes mit Absinken des Hämatokritwertes, Oedemen, Hypertonie und Gewichtszunahme. Damit verbunden ist eine negative Kaliumbilanz, die zu Kaliummangelzuständen wie Muskelschwäche und Überleitungsstörungen am Herzen führen kann. Mitunter reicht die Elektrolytverschiebung im Blut bis zur hypokaliämischen Alkalose.

Bildung und Sekretion der Mineralocorticoide werden weitgehend unabhängig von der hypophysären Corticotropin-Produktion wahrscheinlich durch die Abnahme des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens und durch den Renin-Angiotensin-Mechanismus reguliert.

2. Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel

Glucocorticoide Eigenschaften besitzen neben dem Cortisol, das am stärksten von der Nebennierenrinde ausgeschüttet wird und am stärksten auf den Kohlehydratstoffwechsel wirkt, noch Cortison und wesentlich schwächer noch Corticosteron und 11-Dehydrocorticosteron. Die aktiveren Glucocorticoide sind also jene mit Sauerstoffsubstituenten sowohl in C-11 wie auch C-17.

Cortisol fördert die Gluconeogenese aus Eiweiß entweder durch Hemmung der Eiweißsynthese oder durch vermehrten Eiweißabbau und hemmt außerdem die Glucoseverwertung der peripheren Gewebe. Damit kommt es zu einer Erhöhung des Blutzuckers. Die Glucocorticoide wirken also insulin-antagonistisch. Weitere Wirkungen im Kohlehydratstoffwechsel sind eine Vermehrung des Leberglycogens und eine Erniedrigung der Nierenschwelle für Glucose, die evtl. zur Glucosurie führt.

Bei Therapie mit Glucocorticoiden kann sich in einem Teil der Fälle ein Diabetes, der sog. Steroiddiabetes, entwickeln.

Bildung und Sekretion der Glucocorticoide ist abhängig von der Corticotropin-Produktion der Hypophyse. Die ACTH-Sekretion der Hypophyse ihrerseits wird durch den Titer der Corticosteroide im Blut umgekehrt proportional gesteuert, d. h. ein zunehmender Corticosteroidtiter z. B. bei therapeutischer Zufuhr von Corticosteroiden führt zu einer Hemmung bzw. Bremsung der Corticotropen Funktion des Hypophysenvorderlappens und damit wiederum der Produktion von Glucocorticoiden in der Nebennierenrinde. Damit kann es zu einer Nebennierenrindenatrophie kommen.

3. Wirkung auf den Stickstoffstoffwechsel

Da die Corticosteroide proteinkatabol wirken und außerdem den Proteinaufbau hemmen, führen sie damit zu einem intensivierten Proteinstoffwechsel mit negativer Stickstoffbilanz. Der Reststickstoff des Blutes ist vermehrt. Dadurch und durch eine erhöhte Nierenclearance erklärt sich eine Steigerung der Ausscheidung von Aminosäuren und Harnsäure.

Diese Wirkungen können bei therapeutischer Anwendung von Corticosteroiden zur Osteoporose, Spontanfrakturen und bei Kindern zu Wachstumsstörungen führen. Die Osteoporosegefahr wird durch Calciumverluste über den Darm noch gesteigert. Mit der katabalen Wirkung hängt auch eine weitere Nebenwirkung der Corticoidtherapie zusammen, eine Myopathie.

4. Wirkung auf den Fettstoffwechsel

Die Corticosteroide haben eine fettmobilisierende Wirkung, wobei das subcutane Fettgewebe reduziert wird. Mit der Annahme des fettmobilisierenden Effektes läßt sich allerdings nicht vereinbaren, daß es bei bestimmten Überfunktionszuständen der Nebennierenrinde und nach längerer Behandlung mit Corticosteroiden zu einer eigentümlichen Verteilung des Körperfettes kommt (Mondgesicht, Stiernacken = sog. Cushingoid).

5. Wirkung auf zelluläre Elemente

Die Corticosteroide führen zu einer Involution der lymphatischen Organe (Thymus, Lymphdrüsen, Milz) durch Lymphocytolyse und Hemmung der Zellneubildung. Die Zahl der Lymphocyten im peripheren Blut nimmt ab. Durch die Lymphocytolyse kommt es zunächst zur Erhöhung, auf die Dauer aber durch Hemmung der Zellneubildung zur Verminderung der Serumantikörper und dadurch zur Abnahme der spezifischen Resistenz gegenüber Infektionen. Infolgedessen kann bei Therapie mit Corticosteroiden eine Aktivierung und Generalisierung latenter Infekte erfolgen.

Die Corticosteroide senken die Zahl der eosinophilen Leukocyten. Bei langdauernder Corticosteroidtherapie kann die Zahl der Thrombocyten ansteigen, und es dadurch zusammen mit einem vermehrten Auftreten der Faktoren V und VII zu thrombotischen Komplikationen kommen.

6. Wirkung auf gewebliche Entzündungsvorgänge

Durch Glucocorticoide kommt es bei Entzündungsvorgängen zu einer Abdichtung der Gefäße, Hemmung der Exsudation mit Hemmung der Leukocytenemigration und Phagocytose sowie zu einer Unterdrückung der Proliferation. Dieser antiphlogistische Effekt tritt allerdings nur dann auf, wenn ein unphysiologisch hoher Hormonblutspiegel vorliegt, z. B. nach künstlicher Zufuhr von Corticosteroiden.

Durch die Hemmung der Leukocytenemigration und Phagocytose wird andererseits die unspezifische Abwehr des Organismus ungünstig beeinflußt. Es können sich bakterielle Erreger und Toxine leicht ausbreiten, was ein hohes Infektionsrisiko bei Therapie mit Steroiden bedingt. Durch die antiphlogistische und der damit verbundenen analgetischen Wirkung können auch interkurrente Krankheiten maskiert werden.

Die antiproliferative Wirkung der Glucocorticoide kann in Abhängigkeit von der Dosierung z. B. bei überschießender Narbenbildung und zur Vermeidung von narbigen Stenosen erwünscht, andererseits durch Verhinderung der normalen Vernarbung, z. B. nach Operationen, unerwünscht sein. Neben einer Förderung der Pepsin- und Salzsäure-Produktion der Magenschleimhaut führt der antiproliferative Effekt außerdem bei disponierten Personen zu Magenulcera.

7. Wirkung auf die Psyche

Bei unphysiologisch hohen Hormonspiegeln, wie z. B. bei einer Steroidtherapie, kommt es zu einem stimulierenden Einfluß auf die Psyche, die sich eventuell bei Dauertherapie bis zu psychotischen Erregungszuständen steigern kann.

Entwicklung und Eigenschaften synthetischer Corticosteroide =====

Die Entwicklung synthetischer Corticosteroide verfolgte das Ziel, Steroide herzustellen, welche stärker anti-phlogistisch wirken, aber keine unerwünschten Nebenwirkungen besitzen.

Durch Einführung einer weiteren Doppelbindung im Ring A zwischen C-1 und C-2 erhielt man aus dem natürlich vorkommenden Hydrocortison Prednisolon und aus Cortison Prednison. Mit diesen synthetischen Steroiden konnte der erwünschte antiphlogistische und antiallergische Effekt um das ca. 4-fache bei gleichzeitiger Abnahme der Natriumretention und Kaliumausschwemmung gesteigert werden. Bei längerer therapeutischer Anwendung ergab sich aber auch bei diesen Stoffen eine deutliche Beeinflussung des Elektrolytstoffwechsels und eine starke Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse.

Die Einführung eines Fluoratoms an C-9 in alpha-Stellung hatte eine Zunahme der antiinflammatorischen Effekte um das 10-fache gegenüber der Wirkung von Cortisol zur Folge. Gleichzeitig wurden aber auch die Nebenwirkungen auf den Elektrolytstoffwechsel deutlich verstärkt.

Durch Substitution einer Hydroxylgruppe an C-16 entstand 9-alpha-Fluor-16 alpha-hydroxy-prednisolon (Trivialname: Triamcinolon) und durch Einführung einer Methylgruppe an C-16 9-alpha-Fluor-16 alpha-methyl-prednisolon (Trivialname: Dexamethason). Mit diesen Substanzen konnte eine ca. 5-bzw. 25-fache Verstärkung der Entzündungshemmung ohne mineralocorticoide Nebenwirkungen erreicht werden. Andererseits wurde aber eine um dieselben Faktoren stärkere negative Beeinflussung des Eiweiß- und Calciumstoffwechsels beobachtet. Außerdem traten eine starke Hemmung der endogenen Corticoidproduktion und eine Muskelschwäche mit morphologisch erfaßbaren Veränderungen der Skelettmuskulatur auf.

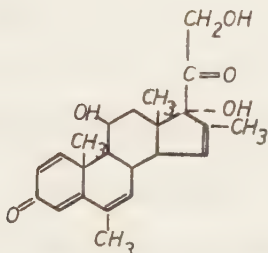
Daraus ergibt sich, daß bei stärkerer Wirksamkeit auf Entzündungsvorgänge auch im allgemeinen spezielle Nebenwirkungen stärker werden. Ein neues synthetisches Steroidpräparat muß deswegen nach dem Verhältnis zwischen seiner gewünschten Wirksamkeit und den auftretenden Nebenwirkungen beurteilt werden.

Prüfung eines neuen Steroidpräparates

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist die Prüfung eines neuen Steroidpräparates. Das Steroid wurde von der Firma E. M E R C K , pharmazeutische Fabrik, Darmstadt hergestellt und uns für die Untersuchungen unter der Prüfnummer StC 1361 dankenswerter Weise überlassen.

Es handelt sich um ein fluorfreies Glucocorticoid, das nach dem Ergebnis tierexperimenteller Untersuchungen in vieler Beziehung die Wirkungsstärke von Dexamethason besitzt. Seiner Struktur nach ist StC 1361 6,16-dimethyl-6,15-bisdehydro-prednisolon.

Strukturformel:



Bisher bekannte experimentelle Daten

Pharmakologie

Zur Prüfung der antiphlogistischen Wirkung wurde bei Ratten der Granulombeuteltest durchgeführt. Weiter wurde der Einfluß des Versuchspräparates auf die Thymusinvolution, auf die Leberglykogenbildung sowie auf die Natrium-Kalium-Exkretion untersucht.

1. Granulombeuteltest an Ratten (Methode SEYLE):

Ergebnis: Siehe Tabelle I und II

Statistische Auswertung (nach BLISS):

	<u>antiexsudativ</u>	<u>antiproliferativ</u>
Hydrocortison fr. Alkohol	1	1
16-Methylen- prednisolon	13,27 (3,20-55,06)	13,94
StC 1361	80,90 (20,10-325,61)	131,30

2. Thymus-Involutionstest an Mäusen:
(Verfahren von SPOERLEIN und MARGOLIN)

Ergebnis: Siehe Tabelle III und IV

Die statistische Auswertung ergibt folgende Wirkungs-
relationen:

Hydrocortison fr. Alkohol	1	
16-Methylen-prednisolon	3,41	(1,25 - 9,29)
StC 1361	5,9	(3,60 - 9,40)

3. Leberglycogentest an Ratten (nach PABST und Mitarbeitern)

Ergebnis: Siehe Tabelle V und VI

Nach statistischer Berechnung erhält man folgende Wirkungsrelationen:

Hydrocortison fr. Alkohol	1	
16-Methylen-prednisolon	15,6	(6,5 - 37,5)
StC 1361	172,3	(89,0 - 335,0)

4. Elektrolyt-Exkretionstest an Ratten
(nach der Methode von MARCUS und Mitarbeitern)

Ergebnis: Siehe Tabelle VII bis X

Wie aus den Tabellen VII und VIII ersichtlich ist, wirken 16-Methylen-prednisolon und StC 1361 bei nicht-adrenaletomierten Ratten in den geprüften Dosen diuretisch und Na-exkretorisch. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Substanzen gegenüber dem Standard konnte nicht

festgestellt werden. Die Beeinflussung des K-Haushaltes hielt sich in Grenzen. Auch an adrenaletomierten Tieren (s. Tabelle IX und X) konnten die gleichen Effekte beobachtet werden.

5. Prüfung der Nebennieren-hemmenden Wirkung

Methodik:

Nach der von BRENNAN und KRAAY beschriebenen Methode wurden intakten juvenilen männlichen Wistar-Ratten über 7 Tage täglich die zu prüfenden Substanzen mit der Schlundsonde verabreicht. Als Suspensionsmittel, von dem Kontrolltiere gleiche Volumina erhielten, diente SV No. 17874. Am Tage nach der letzten Behandlung wurden die Tiere getötet. Nach der Bestimmung des Körpergewichtes erfolgte die Präparation der Nebennieren, die feucht gewogen wurden.

Ergebnis: Siehe Tabelle XI und XII

Nach der Verabreichung von StC 1361 war eine stärkere Beeinflussung des Nebennieren-Gewichtes festzustellen als durch 16-Methylen-prednisolon und Hydrocortison fr. Alkohol.

Die dementsprechenden Wirkungs-Relationen lauten:

Hydrocortison fr. Alkohol	1
16-Methylen-prednisolon	5,19 (2,96 - 9,13)
StC 1361	37,48 (8,11 - 173,20)

6. Toxizität

Die akute Toxizität DL 50 beträgt bei der Ratte nach oraler Gabe 480,0 mg/kg (259,46 - 888,0 mg/kg).

Granulombeutel-Test an männlichen Ratten

(Applikation der Substanzen: täglich per os über 10 Tage)

Tabelle I:

Substanz	Dosis/ Tag (mg/kg)	Tier- zahl	Körpergewicht		Exsudat (ml)	Beutel- Gewicht (g/100 g)
			Beginn	Ende (g)		
Kontrolle	-	17	132,5	152,3	26,61	2,66
Hydrocortison	2,0	9	127,5	138,0	19,60	2,33
fr. Alkohol	10,0	6	133,5	142,0	12,20	1,60
	25,0	9	133,0	150,8	10,20	1,60
16-Methylen- prednisolon	1,0	9	138,5	156,1	11,80	1,68
	2,0	9	130,0	150,1	9,80	1,51
	5,0	9	126,1	148,1	6,90	1,22

Tabelle II:

Kontrolle	-	10	131,9	157,6	29,10	2,67
Hydrocortison	5,0	8	135,1	157,4	16,69	1,78
fr. Alkohol	10,0	10	133,7	150,5	13,22	1,79
	50,0	8	137,8	159,9	9,57	1,41
StC 1361	0,05	10	137,8	146,8	18,10	2,04
	0,1	9	139,0	149,0	12,90	1,64
	0,5	9	139,8	130,0	6,33	1,04

Thymus-Involutions-Test an männlichen Mäusen
(Behandlungsdauer: 5 Tage, Applikation: per os)

Tabelle III:

Substanz	Dosis/ Tag (mg/Tier)	Tier- zahl	Körpergewicht		mittleres Thymus-Gewicht (mg/100g)
			Beginn	Ende (g)	
Kontrolle	-	9	17,56	21,33	303,90
Hydrocortison	0,3	7	16,10	19,14	192,15
fr. Alkohol	1,0	8	17,50	20,19	160,60
	3,0	6	18,33	19,42	108,18
16-Methylen- prednisolon	0,1	10	17,45	21,15	184,66
	0,3	10	17,70	18,50	159,14
	1,0	8	17,50	20,00	109,60

Tabelle IV:

Kontrolle	-	9	15,61	22,44	239,24
Hydrocortison	0,3	10	15,75	22,40	146,92
fr. Alkohol	1,0	10	16,10	21,65	97,60
	3,0	9	15,39	19,72	74,07
StC 1361	0,03	9	15,67	22,00	163,68
	0,1	10	15,85	22,35	130,14
	0,3	10	15,60	21,60	79,78

Leberglycogen-Test an männlichen adrenaletomierten
Ratten (Applikation: per os)

Tabelle V:

Substanz	Gesamt- Dosis (mg/Tier)	Tier- zahl	Körperge- wicht (g)	mittleres Leberge- wicht (g/100g)	mittlerer Glykogen- Gehalt (%)
Kontrolle	-	6	138,17	3,37	0,04
Hydrocortison	0,4	7	145,14	3,50	0,38
fr. Alkohol	1,2	7	136,57	3,67	1,00
	4,0	7	142,57	3,53	1,58
16-Methylen- prednisolon	0,04	5	154,00	3,71	0,76
	0,12	7	135,71	3,60	1,25
	0,4	5	137,20	3,64	1,51

Tabelle VI:

Kontrolle	-	10	153,80	3,10	0,04
Hydrocortison	0,4	10	135,50	3,05	0,39
fr. Alkohol	1,2	9	166,78	3,29	0,61
	4,0	10	163,10	3,39	1,29
StC 1361	0,012	10	166,10	3,55	1,00
	0,04	10	156,90	3,39	1,37
	0,12	9	155,89	3,15	1,93

Elektrolyt-Exkretions-Test an männlichen intakten Ratten
(Applikation: per os, Suspensionsmittel: 10 % Gelatine)

Tabelle VII:

Substanz	Dosis (mg/ Tier)	Tier- zahl (Tier- paare)	Körper- gewicht (g)	Urin- menge (ml/4h/ 100 g)	Na ⁺ (mEq/ 100 g)	K ⁺ (mEq/ 100 g)
Kontrolle	-	3	128,0	0,40	0,155	0,059
Hydrocortison	0,3	3	131,3	0,33	0,085	0,044
fr. Alkohol	1,0	3	129,0	1,66	0,346	0,142
	3,0	3	127,5	1,82	0,337	0,130
16-Methylen- prednisolon	0,01	3	133,5	0,58	0,195	0,068
	0,03	3	133,0	0,67	0,208	0,070
	0,1	3	119,2	1,01	0,277	0,118

Tabelle VIII:

Kontrolle	-	3	134,3	0,28	0,096	0,036
Hydrocortison	0,3	2	131,3	0,69	0,195	0,134
fr. Alkohol	1,0	3	134,2	0,75	0,222	0,093
	3,0	3	134,7	1,06	0,187	0,127
StC 1361	0,01	2	130,5	0,65	0,206	0,092
	0,03	3	128,8	1,59	0,250	0,143
	0,1	3	133,8	1,30	0,276	0,121

Elektrolyt-Exkretions-Test an männlichen adrenalectomierten
Ratten (Applikation: per os, Suspensionsmittel: 10 %
Gelatine)

Tabelle IX:

Substanz	Dosis (mg/ Tier)	Tier- zahl (Tier- paare)	Körper- gewicht (g)	Urin- menge (ml/4h/ 100 g)	Na ⁺ (mEq/ 100g)	K ⁺ (mEq/ 100g)
Kontrolle	-	3	155,8	1,83	0,300	0,073
Hydrocortison	0,3	3	145,8	3,02	0,348	0,139
fr. Alkohol	1,0	3	155,8	3,71	0,352	0,198
	3,0	3	144,7	3,34	0,262	0,320
16-Methylen- prednisolon	0,01	3	144,8	3,32	0,443	0,128
	0,03	3	150,0	3,58	0,382	0,188
	0,1	3	166,7	3,98	0,437	0,235

Tabelle X:

Kontrolle	-	3	123,0	1,08	0,225	0,041
Hydrocortison	0,1	3	119,2	1,13	0,218	0,084
fr. Alkohol	0,3	3	119,5	1,32	0,238	0,091
	1,0	3	124,3	1,79	0,178	0,175
StC 1361	0,01	3	123,2	2,67	0,333	0,165
	0,03	3	124,0	2,83	0,351	0,230
	0,1	3	123,5	3,01	0,370	0,266

Nebennieren-Hemmwirkung an männlichen Ratten
(Behandlungs-Dauer: 7 Tage, Applikation: per os)

Tabelle XI:

Substanz	Dosis/ Tag (mg/Tier)	Tier- zahl	Körpergewicht		Nebennieren	
			Beginn	Ende	(mg)	(mg/100g)
			(g)			
Kontrolle	-	10	50,0	88,8	18,71	21,14
Hydrocortison	1,0	10	50,7	79,2	16,44	20,83
fr. Alkohol	3,0	9	54,7	82,3	13,40	16,32
	10,0	10	54,0	72,9	9,85	13,59
16-Methylen-	0,3	10	53,1	74,1	15,32	21,38
prednisolon	1,0	9	55,8	69,6	11,64	16,64
	3,0	10	53,7	63,4	8,53	13,78

Tabelle XII:

Kontrolle	-	10	48,7	73,7	19,50	27,35
Hydrocortison	1,0	10	46,2	79,8	16,52	20,67
fr. Alkohol	3,0	10	47,6	80,0	14,62	18,55
	10,0	10	49,3	59,8	11,60	19,67
StC 1361	0,3	10	50,3	66,2	11,62	17,86
	1,0	7	50,9	52,9	9,73	18,47
	3,0	9	47,3	48,2	8,68	18,44

EIGENE UNTERSUCHUNGEN

=====

A. Krankengut

Es wurde bei der Prüfung des neuen Steroidpräparates StC 1361 nicht auf ein großes Krankengut, dafür aber bei dem vorliegenden Krankengut neben einer Beobachtung des klinischen Verhaltens auf eingehende chemische Untersuchungen Wert gelegt. Das Krankengut bestand aus 15 Fällen, die sich zusammensetzten aus:

Krankheit	Anzahl der Fälle	Fall Nr.
Herzinfarkt	1	1
Primär chronische Polyarthrititis	4	2 - 5
Polyneuropathie	1	6
Lebercirrhose	1	7
Chronische Enteritis	1	8
Asthma bronchiale	2	9 - 10
Sek. Nebenniereninsuffizienz	1	11
Encephalomyelitis disseminata	3	12 - 14
Toxoplasmose	<u>1</u>	15
Total	15	

Das Corticosteroid StC 1361 wurde bei dem stationären Krankengut unter strenger klinischer Kontrolle verabreicht. Auch nach der Entlassung wurden bei den Patienten z. T. Kontrolluntersuchungen über längere Zeit durchgeführt.

B. Dosierung

StC 1361 steht in Tabletten zu 2 mg zur Verfügung. Bei der klinischen Anwendung entspricht 1 Tablette StC 1361 etwa 1 Tablette Prednison zu 5 mg. Die Dosierung von StC 1361 richtete sich nach der Erkrankung und unterlag deshalb großen Variationen. Es wurde bei akuten Erkrankungen, wie

Asthma bronchiale und akuten Schüben einer primär chronischen Polyarthrititis die Therapie mit StC 1361 mit hohen Dosen bis zu 8 Tabletten begonnen und dann stufenweise auf eine Erhaltungsdosis von 1 bis 2 Tabletten abgebaut, die dann evtl. über Monate beibehalten wurde.

Bei den chronischen Erkrankungen (z. B. Encephalomyelitis disseminata) wurden mittlere Dosen von 4 Tabletten verabreicht. Die Therapiedauer wurde ebenfalls dem Krankheitsgeschehen angepaßt und schwankte infolgedessen zwischen 3 Wochen und 1 Jahr (z. B. chronische Polyarthrititis).

Bei den meisten Fällen wurde gleichzeitig ein Penicillinschutz durchgeführt. Eine Diät wurde nicht eingehalten.

M E T H O D I K

=====

Die chemischen Werte wurden nach folgenden Methoden gewonnen:

Harnstoff-N: Die Werte für den Harnstoff-N wurden mit dem Autoanalyzer bestimmt. Das Verfahren beruht auf der direkten Reaktion zwischen Harnstoff und Diacetylmonoxim unter streng sauren Bedingungen zu einem gefärbten Produkt (Triazin-derivat), dessen Absorption photometrisch gemessen wird.

Literatur: SHEGGS, L.T. Amer. J. Clin. Path.
28, 311, 1957

Normalwerte: 9 - 18 mg %

Kreatinin: Die Werte für Kreatinin wurden im Autoanalyzer bestimmt. Die Methode ist eine Modifikation des Verfahrens von FOLIN und WU.

Literatur: Practical Physiological Chemistry
von HAWK, OSER and SUMMERSON. The
Blakiston Co., 12 th Ed., p. 506

Normalwerte: 0,7 - 1,2 mg %

Serumelektrolyte: Die Werte für die Serumelektrolyte Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch mit dem Autoanalyzer, die Werte für Calcium flammenphotometrisch im manuellen Verfahren bestimmt.

Normalwerte:

Natrium: 135 - 152 mval/L

Kalium: 4,1 - 5,4 mval/L

Calcium: 4,25- 5,75mval/L

Harnelektrolyte: Die Werte für die Harnelektrolyte Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch mit dem Autoanalyzer, die Werte für Calcium flammenphotometrisch mit dem manuellen Verfahren bestimmt.

Normalwerte:

Natrium: 4 - 6 g/24 h

Kalium: 2,5 - 3,5 g/24 h

Calcium: 0,01 - 0,3 g/24 h

Anorgani-
sches Phos-
phor:

Nach Enteiweißung mit Trichloressigsäure kann die unter Einwirkung von Molybdänsäure entstehende Phosphormolybdänsäure bei entsprechenden Bedingungen (pH !) isoliert zu einer blauen Verbindung reduziert werden, die im Spektrophotometer quantitativ gemessen wird.

Literatur: C. H. FISKE und Y. SUBBAROW. J. of Biol. Chem. 66, 375 (1925)

K. LOHMANN und L. JENDRASSIK, Biochem. Z. 178, 419 (1926)

F. SCHEEL, Z. Anal. Chem. 105, 256 (1931)

T. THEORELL, Biochem. Z. 230, 1 (1931)

M. SCHLOSS, Ärztl. Labor. 6, 33 (1960)

Normalwerte: Serum: 2,0 - 4,5 mg %

Urin: 0,3 - 0,4 g/24 h

Gesamtbili-
rubin im
Serum:

Bilirubin bildet mit diazotierter Sulfanilsäure einen roten Azofarbstoff. Das an Eiweiß gebundene indirekte Bilirubin wird vor der Reaktion durch Zusatz von Coffein in Freiheit gesetzt. Die Diazotierungsreaktion wird durch Zusatz von alkalischer Tartratlösung gestoppt und die rote Farbsäure dabei in das blaue Natriumsalz überführt, dessen Absorption photometrisch gemessen wird.

Literatur: L. JENDRASSIK und P. GRAF, Biochem. Z. 297, 81 (1938)

G. SCHELLONG und U. WENDE, Arch. Kinderheilk. 162, 126 (1960)

G. SCHELLONG und U. WENDE, Klin. Wochenschr. 38, 703 (1960)

Normalwerte: < 1,0 mg %

Harnsäure im Serum: Nach der Enteiweißung des Serums mit Natriumwolframatlösung wird die Harnsäure mit Phosphorwolframsäure in alkalischer Lösung zu einem blauen Farbkomplex umgesetzt, dessen Absorption photometrisch gemessen wird.

Literatur: O. FOLIN, J. Biol. Chem. 101 111 (1934)
O. FOLIN u. W. DENIS, J. Biol. Chem. 13, 469 (1913)
L. HEILMEYER und W. KREBS, Biochem. Z. 223, 365 (1930)
A. KERN und E. STRANSKY Biochem. Z. 290, 419 (1937)

Normalwerte: 2,0 - 5,5 mg %

Elektrophorese: Es wurde eine Papierelektrophorese nach GRASSMANN und Mitarbeitern mit Färbung mit Amidoschwarz durchgeführt. Auswertung im densitometrischen Verfahren mit dem Extinktions-Integralschreiber E II Carl ZEISS.

Normalwerte: Albumine 54,8 rel. %
Alpha 1 5,4 rel. %
Alpha 2 9,4 rel. %
Beta 12,4 rel. %
Gamma 18,0 rel. %

Literatur: W. GRASSMANN, K. HANNIG und M. KNEDEL, Dtsch. Med. Wschr. 76: 333 (1951)

Gesamt-Eiweiß: Bei alkalischer Reaktion bilden Peptide und Eiweißkörper mit Kupfersalzen rotviolette bis rote Komplexverbindungen, die photometrisch bestimmt werden.

Literatur: T. E. WEICHSELBAUM, Amer. J.
Clin. Pathol. 10, 49 (1946)
M. D. DITTEBRANDT, Amer. J.
Clin. Pathol. 18, 439 (1948)
W. AUERWALD und H. BORNSCHEIN
Wien, Zschr. inn. Med. 30, 248
(1949)
H. BAUER u. J. ANGELSTEIN
Klin. Wschr. 30, 277 (1952)

Normalwerte: 6,5 - 8,5 g %

Gesamtlipide:

Das Serum wird ohne vorherige Enteiweißung mit konzentrierter Schwefelsäure erhitzt und anschließend mit Phosphorsäure-Vanillin-Reagenz umgesetzt. Bei dieser sog. Sulfophosphovanillin-Reaktion bilden die Serumlipide einen roten Farbstoff, welcher nach H. ZÖLLNER und K. KIRSCH photometrisch bestimmt wird. Der Gesamtfettgehalt des Serums ergibt sich durch Vergleich mit einem eingestellten Standard.

Literatur: H. ZÖLLNER und K. KIRSCH,
Z. ges. expl. Med. 135, 545 (1962)

Normalwerte: bis 800 mg %

Enzymdiagnostik

=====

Transaminasen: Untersuchungen mit dem UV-Verfahren (nach dem optischen Test von WARBURG)

GOT:

Die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase katalysiert die Übertragung des Stickstoffs von Glutamat auf Oxalacetat nach folgender Gleichung:



Zur quantitativen Bestimmung der GOT läßt man das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und Aspartat einwirken. Das entstandene Oxalacetat wird enzymatisch in Gegenwart von Malatdehydrogenase durch NADH_2 zu Malat umgesetzt:



Die Geschwindigkeit der NADH_2 - Abnahme kann durch die Extinktionsabnahme im nahen UV-Bereich gemessen werden. Sie ist der GOT-Konzentration direkt proportional.

Literatur: M. FLORKIN und E. H. STORTZ: Comprehensive Biochemistry 13, Elsevier Publishing Company London, New York (1964)

H. U. BERGMEYER: Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie Weinheim/Bergstraße, 1962, S. 837

Normalwerte: bis 12 mE/ml

GPT:

Die Glutamat-Pyruvat-Transaminase katalysiert die Übertragung des Stickstoffs von Glutamat auf Pyruvat nach folgender Gleichung:



Zur quantitativen Bestimmung der GPT läßt man das zu untersuchende Serum in gepufferter Lösung auf Ketoglutarat und L-Alanin einwirken. Das entstehende Pyruvat wird enzymatisch in Gegenwart von Lactatdehydrogenase durch NADH_2 zu Lactat umgesetzt:



Die Geschwindigkeit der NADH_2 -Abnahme kann durch die Extinktionsabnahme im nahen UV-Bereich gemessen werden. Sie ist der GPT-Konzentration direkt proportional.

Literatur: M. FLORKIN und E. H. STOTZ: Comprehensive Biochemistry 13, Elsevier Publishing Company, London, New York (1964)
H. U. BERGMAYER, Methoden der enzymatischen Analyse, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße, 1962, S. 847

Normalwerte: Bis 12 mE/ml

LDH:

Lactatdehydrogenasen katalysieren die Reduktion von Pyruvat durch NADH_2 nach folgender Gleichung:



Zur quantitativen Bestimmung des Enzyms läßt man das zu untersuchende Serum auf Pyruvat und NADH_2 einwirken und mißt die Geschwindigkeit der Reaktion im optischen Test.

Literatur: M. FLORKIN und E. H. STOTZ: Comprehensive Biochemistry 13, S. 6, Elsevier Publishing Company, New York, 1964
B. A. ELLIOT und J. H. WILKINSON, Clin. Sci. 24, 343 (1963)
K. W. SCHNEIDER, F. G. LEHMANN und G. HORNING, Med. Klin. 60, 6 (1965)
F. WROBLEWSKI und J. S. La DUE, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 90, 210 (1955)
K. M. HSIEH und H. T. BLUMENTHAL, Proc. Soc. exper. Biol. Med. 91, 626 (1956)
Normalwerte: Bis 195 mE/ml

Phosphatasen:

Phosphatasen katalysieren die Hydrolyse von Phosphorsäureestern. Entsprechend den pH-Bereichen ihrer Wirkungsoptima werden alkalische und saure Phosphatasen unterschieden.

Alkalische Phosphatase: Bei der Phosphatasenbestimmung nach BESSEY, LOWRY und BROCK dient p-Nitrophenylphosphat als Substrat, das durch die Enzymwirkung in p-Nitrophenol und Phosphorsäure gespalten wird. Durch Zugabe von Natronlauge wird die Reaktion unterbrochen und das freigesetzte p-Nitrophenol in das gelb gefärbte Anion übergeführt, das sich photometrisch bestimmen läßt. Die Menge des in der Zeiteinheit freigesetzten p-Nitrophenols ist der Phosphataseaktivität direkt proportional.

Literatur: O. A. BESSEY, O. H. LOWRY und M. J. BROCK, J. Biol. Chem. 1964, 321 (1946)
M. FLORKIN und E. H. STOTZ, Comprehensive Biochemistry 13, S. 6, Elsevier Publishing Company, New York, 1964
E. J. KLING und D. M. CAMPBELL Clin.Chem.Acta 6, 301 (1961)
B. KLEIN, P. A. READ und A.L. BABSON, Clin.Chem. 6, 269 (1960)
N. BROCK u. a., Arzneimittelforsch. 14, 757, 762 (1964)

Normalwerte: 0,9 - 4,1 mMol-Einheiten
(BESSEY)

Saure Phosphatase: Bei der Phosphatasebestimmung nach ANDERSCH und SZCYPINSKI dient p-Nitrophenylphosphat als Substrat, das durch die Enzymwirkung in p-Nitrophenol und Phosphorsäure gespalten wird. Durch die Zugabe von Natronlauge wird die Reaktion unterbrochen und das freigesetzte p-Nitrophenol in das gelb gefärbte Anion übergeführt, das sich photometrisch bestimmen läßt. Die Menge des in der Zeiteinheit freigesetzten p-Nitrophenols ist der Phosphataseaktivität direkt proportional.

Literatur: M. A. ANDERSCH und A. J. SZCYPINSKI, Amer. J.clin. Path. 17, 571 (1947)
O. A. BESSEY u. a., J. Biol. Chem. 164, 321 (1946)
A. L. Babson, P. A. READ, Am. J. clin. Path. 32, 88 (1956)
M. FLORKIN u. E. H. STOTZ, Comprehensive Biochemistry 13, S. 6, Elsevier Publishing Company, New York, 1964

Normalwerte: 0,35 - 0,65 mMol/E

C-reaktives Protein:

Der Nachweis von CRP erfolgt mit spezifisch präzipitierenden Anti-CRP-Seren; bei der vorliegenden Methode erfolgt die Bindung des Antikörpers gegen CRP an Latex.

Literatur: C. BÖHNE, Der Test auf C-reaktives Protein, Ärztl. Labor, 4, 197 (1958)

Rheumafaktor (Latex-fixationstest)

Der Nachweis des Rheumafaktors beruht auf seiner Reaktionsfähigkeit mit modifiziertem Gamma-Globulin. Bei der vorliegenden Methode erfolgt die Bindung des mit dem Rheumafaktor reagierenden Gammaglobulins an Latexpartikel.

Literatur: J. M. SINGER und C. M. PLOTZ:
The Latex-Fixation Test:
Application to the Serologic
Diagnosis of Rheumatoid Arthritis. Am. J. Med. 21, 888
(1956)

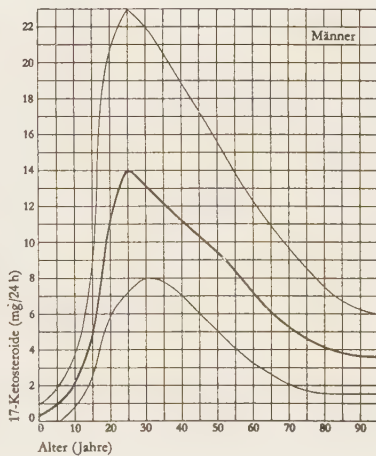
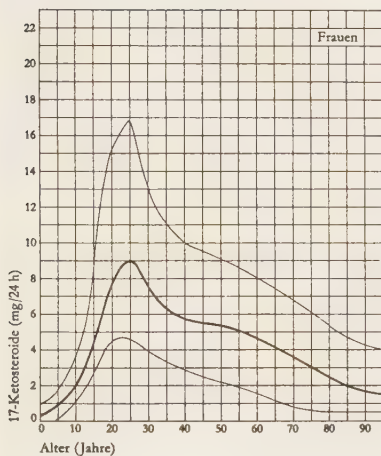
17-Ketosteroide
im Harn:

Die 17-Ketosteroide im Harn wurden nach der ZIMMERMANN-Reaktion bestimmt: Durch Säurehydrolyse werden die 17-Ketosteroide aus ihren Estern freigesetzt und dann mit Äther extrahiert. Durch Waschen des Extraktes mit Natronlauge und Wasser werden andere Steroide und Verunreinigungen entfernt. Nach Abdampfen des Äthers wird der Rückstand mit Alkohol aufgenommen. Mit m-Dinitrobenzol und Kalilauge entwickelt sich ein rot-violetter Farbstoff, der mit Äther extrahiert und photometriert wird. Die ZIMMERMANN-Reaktion erfaßt alle Steroide mit einer Methylenketogruppe an C-17. Die 17-Ketosteroidfraktion setzt sich beim Mann zu mindestens 50 %, bei der Frau vorwiegend aus Metaboliten von Nebennierensteroiden zusammen. Entsprechend sind die Normalwerte verschieden. Außerdem besteht Altersabhängigkeit.

Literatur: W. ZIMMERMANN, Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten, S. 55, 63-75 (1955)

Corticosteroide

17-Ketosteroidausscheidung im Harn von Frauen und Männern
(Mittelwert und 98 %-Vertrauensbereich)



(Aus Documenta Geigy, 7. Auflage S. 739)

Ausscheidung von 17-Ketosteroiden im Harn von Kindern und Erwachsenen (mg/24 h)

Alter	Anzahl	11-Hydroxy- ätiocolanolon		11-Hydroxy- androsteron	
		Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Knaben 3-12 J.	9	0,35	0,03-0,88	0,45	0,09-0,92
Mädchen 3-11 J.	14	0,25	0,01-0,73	0,64	0,10-1,74
Männer 19-43 J.	10	0,6	0,3 -1,1	1,6	1,0 -2,1
Frauen 18-43 J.	25	0,6	0,2 -1,2	1,4	0,2 -2,9
Männer 50-71 J.	11	0,8	0,2 -2,2	1,7	0,8 -3,1
Frauen 46-70 J.	21	0,6	0,2 -1,5	1,0	0,5 -1,9
Männer	8	0,7	0,3 -1,6	0,6	0,3 -1,0
Frauen	8	0,9	0,6 -1,9	0,5	0,1 - 0,9

Alter	Anzahl	11-Keto- ätiocolanolon		Dehydroepiandrosteron	
		Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich
Knaben 3-12 J.	9	0,34	0,03-0,62	0,10	<0,01-0,33
Mädchen 3-11 J.	14	0,33	0,03-0,84	0,08	<0,01-0,34
Männer 19-43 J.	10	0,6	0,3 -1,4	2,3	0,8 -6,4
Frauen 18-43 J.	25	0,7	0,2 -1,4	1,1	0,1 -2,6
Männer 50-71 J.	11	0,7	0,2 -1,5	0,7	<0,1 -4,0
Frauen 46-70 J.	21	0,7	0,3 -1,4	0,3	<0,1 -0,7
Männer	8	0,7	0,2 -1,1	0,6	0,1 -1,4
Frauen	8	0,5	0,2 -0,7	0,4	0,1 -1,1

Alter	Anzahl	Ätiocholanolon		Androsteron		Literatur
		Mittelwert	Bereich	Mittelwert	Bereich	
Knaben 3-12 J.	9	0,35	0,04-0,82	0,32	0,07-0,82	1
Mädchen 3-11 J.	14	0,50	0,01-1,56	0,67	0,01-2,28	1
Männer 19-43 J.	10	2,8	1,4 -5,1	3,4	1,5 -6,0	1
Frauen 18-43 J.	25	2,7	0,7 -4,3	3,1	0,9 -4,8	1
Männer 50-71 J.	11	2,5	1,1 -5,0	1,8	1,0 -3,8	1
Frauen 40-70 J.	21	2,2	0,9 -3,7	1,3	0,5 -3,8	1
Männer	8	2,1	1,0 -3,1	2,1	1,1 -3,5	2
Frauen	8	1,9	1,3 -3,9	1,6	0,3 -3,6	2
Literatur: 1) FEHER, T., Clin. chim. Acta, 14, 91 (1966) 2) MARTIN und HAMMAN, J., clin. Endocr., 26, 257 (1966)						
Aus Documenta Geigy 7. Auflage S. 739						

17-Hydroxysteroid- im Harn:

Die 17-Hydroxysteroid-
Methode von PORTER und SILBER bestimmt:
Durch Glucuronidasehydrolyse werden die
17-Hydroxy-20-21-Ketole freigesetzt. Die-
se geben mit einem Schwefelsäure-Phenyl-
hydrazin-Gemisch gelb gefärbte Hydrazone,
die im Spektrophotometer quantitativ ge-
messen werden. Mit der PORTER-SILBER-
Reaktion werden alle Steroide erfaßt,
die eine Dihydroxyaceton-Seitenkette an
C-17 besitzen. Es handelt sich um Cor-
tisol, Cortison und deren Tetrahydrover-
bindungen.

Literatur: W. ZIMMERMANN: Chemische Be-
stimmungsmethoden von Steroid-
hormonen in Körperflüssigkei-
ten, S. 84 (1955), BARTELHEI-
MER/JORES: Klinische Funktions-
diagnostik, S. 52-56 (1957)
Normalwerte: 2 - 5 mg/die

Blutzucker:

Zur Kontrolle evtl. auftretender Glucose-toleranzstörungen wurden Tolbutamid-Teste durchgeführt:

Das i. v. injizierte Tolbutamid stimuliert die Insulinabgabe und es kommt zur Blutzuckersenkung. Es wurde das Auswertungsverfahren nach LANGE und KNICK angewandt, bei dem der Verlauf der Blutzuckersenkung semilogarithmisch dargestellt wird. Es erfolgt dann Eintragung und Messung der Abstände zwischen den einzelnen Kurvenpunkten bei 20, 30 und 40 Minuten, gleiches Vorgehen bei 10 und 50 Minuten, durch graphisches Interpolieren. Liegen die in Zentimetern ausgemessenen Abstände unterhalb der Verbindungslinie zwischen Nüchtern- und 60-Minuten-Wert, so erhalten sie ein negatives Vorzeichen, liegen sie darüber ein positives Vorzeichen. Die Addition ergibt den sogenannten Trennwert T_3 . Als Grenzwert zwischen normaler und diabetischer Stoffwechsellage gilt $T_3 = - 1,5$ cm: Stärker negative Werte sind kennzeichnend für den Stoffwechselgesunden, während die der Diabetiker darüber oder sogar im Positiven liegen.

Literatur: LANGE, H. J. und B. KNICK, Med.
Klin. 59 (1964) 1975
LANGE, H. J. und B. KNICK, Klin.
Wschr. 43 (1965) 215

KLINISCHE BEFUNDE UND BEHANDLUNGSVERLAUF, SOWIE VERHALTEN
=====

DER KLINISCH-CHEMISCHEN WERTE (KASUISTIK)
=====

Fall 1

Diagnose: Herzinfarkt

Patient: L. B., ♂, 62 Jahre

Hauptbuchnummer: 6007/7/7

Familienanamnese: Mutter ⚭ mit 74 Jahren an Diabetes,
Vater ⚭ mit 32 Jahren an Tuberkulose.

Eigenanamnese: Typische Infarktanamnese (krampfartige
Schmerzen in der Herzgegend, ausstrahlend in den linken
Arm).

Aufnahmebefund: Im Ekg typische Zeichen eines Hinterwand-
infarktes. Diabetes mellitus mit einem Nüchternblutzucker
von 146 mg %.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 12/27

Leukocyten: 9.900

Hämoglobin: 17,2 g %

Erythrocyten: 5,23 Mill.

Hämatokrit: 51 %

Thrombocyten: 258.000

Serumelektrolyte:

Enzyme:

Natrium: 140,0 mV/L

SGOT : 7,8 mE/ml

Kalium : 5,3 mV/L

SGPT : 7,8 mE/ml

Calcium: 5,0 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,55 g % un-
auffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf mit
einem T₃-Wert von - 2,1 (nach Einnahme von Artosin)

Harnелеktrolyte:

Natrium : 3,0 g/die

Kalium : 1,45 g/die

Calcium : 0,34 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
An 4 aufeinanderfolgenden Tagen 9,6, 12,1, 13,4 und 11,9
mg/die bzw. 2,5, 2,1, 3,3 und 2,8 mg/die.

Behandlung: Lanacard, Valium. Wegen des Diabetes pro die eine Tablette Artosin. 4 Wochen nach dem Infarktgeschehen Gabe des Steroids StC 1361 über 6 Wochen in der Dosierung von 1 Tablette pro die.

Klinischer Verlauf: Unauffällig

Verhalten der chemischen Werte nach 6 wöchiger Einnahme von StC 1361:

Blutsenkung:	8/23	Leukocyten:	8.100
Hämoglobin:	14,2 g %	Erythrocyten:	4,7 Mill.
Hämatokrit:	46 %	Thrombocyten:	217.000

Serumelektrolyte:

Natrium: 140,0 mV/L
Kalium : 4,2 mV/L
Calcium: 4,7 mV/L

Enzyme: In der 3. Woche Anstieg von SGPT: 23,5 mE/ml und
SGOT: 17,6 mE/ml
In der 5. Woche SGPT: 17,6 mE/ml
SGOT: 11,7 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,14 g % unauffällig.

Blutzucker (Tolbutamidtest): Pathologischer Kurvenverlauf mit einer Verschlechterung des T_3 -Wertes auf
- 0,95 nach 10 Tagen, + 0,6 nach 3 Wochen und
- 1,3 nach 5 Wochen.

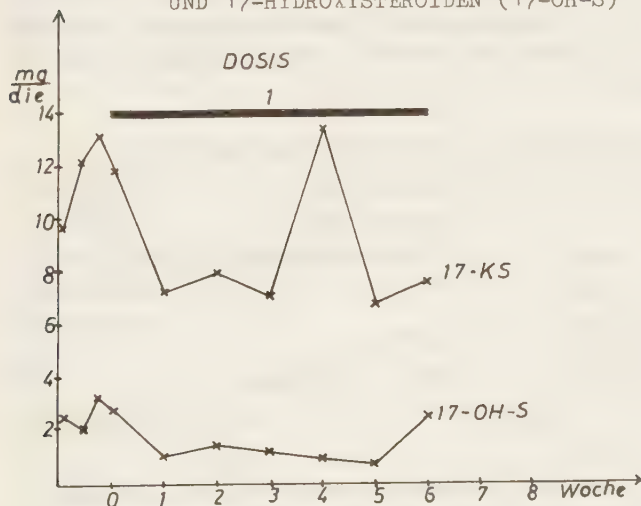
Harnelektrolyte: Natrium: 4,5 g/die
Kalium : 1,47 g/die
Calcium: 0,29 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: Senkung auf 6,7 bzw. 0,7 mg/die nach 5 wöchiger Steroidgabe.

Epikritische Wertung:

Es handelte sich in diesem Fall um einen Patienten mit einem Herzinfarkt, bei dem keine Indikation zu einer Therapie mit StC 1361 bestand. Da sich der Patient jedoch bereit erklärte, wurde dieses Medikament unter strengster Kontrolle getestet. Es kam zu einer Beeinflussung des Blutzuckers, wobei noch zu berücksichtigen ist, daß der Patient pro die 1 Gramm Artosin erhielt. Es kam zu einer Senkung der Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und 17-Hydroxysteroiden. Ob ein Zusammenhang zwischen der Gabe von StC 1361 und dem Anstieg der Transaminasen nach 1 Woche bestand, konnte nicht geklärt werden, ist jedoch unwahrscheinlich, da bei weiterer Einnahme des Steroids die Enzymaktivitäten nach einem Gipfel in der 3. Woche wieder absanken.

HARNAUSSCHIEDUNG VON 17-KETOSTEROIDEN (17-KS)
UND 17-HYDROXYSTEROIDEN (17-OH-S)



Fall 2:

Diagnose: Primär-chronische Polyarthrititis

Patient: B. M., ♀, 69 Jahre

Hauptbuchnummer: 786/7/7

Familienanamnese: Mutter und 1 Schwester $\pm$ an Diabetes

Eigenanamnese: Kinderkrankheiten: Masern, Diphtherie, Scharlach; vor 20 Jahren Malaria. Seit 10 Jahren Arthritis an beiden Knien. Nach Röntgentiefbestrahlungen Besserung der Beschwerden. Vor 2 Jahren Befall des rechten Handgelenkes und des linken Ellenbogengelenkes; ein Jahr später immer stärkere Gehbeschwerden. 14 Tage vor der Aufnahme starkes Anschwellen des rechten Fußgelenkes.

Aufnahmebefund: Patientin in einem stark reduzierten Allgemeinzustand. Im Bereich des Halses bei Inspektion des Rachens große zerklüftete Tonsillen, aus denen sich bei Druck massenhaft Eiter entleerte. Stärkste, teilweise erheblich schmerzhafteste Einschränkung der Bewegung im Bereich aller Extremitätengelenke. Gehen nur mit Stützen durch Vorwärtsschleppen der Beine möglich. Massive Ergüsse, besonders in beiden Kniegelenken und deutliche Überwärmung der Extremitätengelenke.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 121/137	Erythrocyten: 3,9 Mill.
Hämoglobin : 64 rel. %	Thrombocyten: 350.000
Färbeindex : 0,84	Differentialblutbild: Linksverschiebung
Leukocyten : 9.700	

Serumelektrolyte:

Enzyme:

Natrium: 145,0 mV/L	LDH: 117,3 mE/ml
Kalium : 4,5 mV/L	
Calcium: 4,3 mV/L	

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,0 g % starke Dysproteinämie mit: Albumine 35,2 rel. %, Globuline-Alpha 1 8,1 rel. %, Alpha 2 10,7 rel. %, Beta 12,3 rel. % und Gamma 33,7 rel. %.

Harnstoff-N: 10 mg %

Rheumafaktoren: Deutlich positiv. Serumeisen: 33 Gamma %.

Blutzuckertagesprofil: Werte zwischen 103 und 119 mg %; die Staub-Traugott'sche Doppelbelastung ergab einen deutlich pathologischen Kurvenverlauf.

Harnelektrolyte: Natrium: 0,9 g/die
Kalium : 0,84 g/die
Calcium: 0,05 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: 8,3 bzw. 4,8 mg/die.

Behandlung: Gegen einen Harnwegsinfekt Baycillin 400, gegen eine cardiale Insuffizienz Lanacard. Als Basistherapie der chronischen Polyarthrititis täglich 1 Tablette Resochin und 6 Wochen lang 5 Tabletten StC 1361. Nach der 6. Krankenhauswoche laufend geringere Dosierung des Corticosteroids und zugleich Amuno in steigender Dosierung. Unterstützung der Therapie durch Fangopackungen und medicomechanische Behandlung.

Klinischer Verlauf: Völliges Verschwinden der Gelenkschmerzen und Entzündungszeichen, nur noch leichte Ergüsse. Entsprechend Besserung der Bewegungsfähigkeit sämtlicher betroffener Gelenke. Die Patientin wurde nahezu beschwerdefrei.

Verhalten der chemischen Werte nach 8-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: Besserung auf 16/42	Erythrocyten: 4,55 Mill.
Hämoglobin : Anstieg auf 82 rel. %	Thrombocyten: Senkung auf 90.000
Färbeindex : 0,9	Differential-
Leukocyten-	blutbild: Unauffällig
zahl: Unauffällig	

Serumelektrolyte:

Natrium: 144,0 mV/L
Kalium : 4,0 mV/L
Calcium: 4,2 mV/L

Enzyme:

LDH: 274 mE/ml

Elektrophorese: Besserung der Dysproteinämie: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,14 g %, 44,8 rel. % Albumine, 21,0 rel. % Gamma-Globuline.

Harnstoff-N: 21 mg %

Die Rheumafaktoren waren negativ. Serumeisen: 112 Gamma %. Wiederholt durchgeführte Staub-Traugott'sche Zuckerdoppelbelastungen ergaben weiter pathologische Werte, aber keine Verschlechterung im Vergleich zum Aufnahmebefund.

Harnelektrolyte: Natrium: 1,84 g/die
Kalium : 1,54 g/die
Calcium: 0,08 g/die

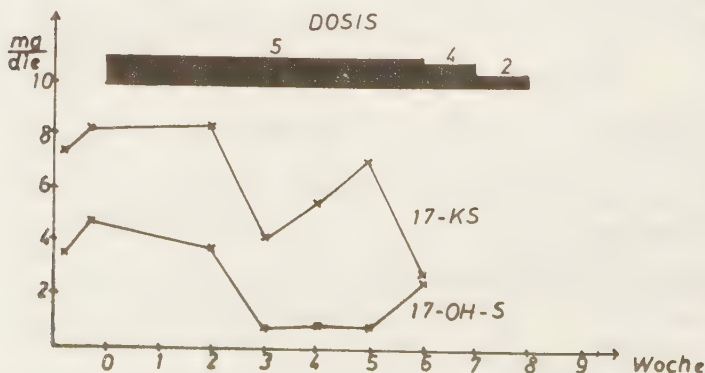
Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: Senkung auf 2,8 bzw. 2,6 mg/die.

Kontrolluntersuchung: 1 Monat nach der Entlassung (1 Monat nach Absetzen von StC 1361 bei Weitereinnahme von Resochin und Amuno) wieder Überwärmung der Gelenke und Schwellung.

Epikritische Wertung:

Die eklatante Besserung des polyarthritischen Zustandsbildes und der entsprechenden Laborbefunde ist sicher auf die Therapie mit StC 1361 zurückzuführen. Nach Absetzen des Medikamentes kam es wieder zu einer erheblichen Verschlechterung des Krankheitsbildes, obwohl die anderen antirheumatischen Therapeutika weiter verabreicht wurden.

In der 3. Woche traten leichte Oedeme auf, die aber nicht stärker wurden. Der bestehende Diabetes mellitus zeigte keine Verschlechterung. Ein Abfall der Thrombocytenzahl und ein Anstieg der LDH-Aktivität konnte nicht mit Sicherheit auf die Therapie mit StC 1361 zurückgeführt werden. Auffallend war die Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse.



Fall 3:

Diagnose: Primär-chronische Polyarthrit

Patient: R. E., ♀, 55 Jahre

Hauptbuchnummer: 7.411/7/8

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: Vor einem Jahr traten bei der Patientin erstmals Gelenkschmerzen am rechten Daumen auf. Innerhalb eines halben Jahres Übergreifen auf sämtliche großen und kleinen Extremitätengelenke, so daß die Patientin nur noch mit dem Stock unter größten Schmerzen gehen konnte.

Aufnahmebefund: Vorgealterte Patientin in reduziertem Allgemeinzustand. Im Bereich des Halses bei Inspektion des Rachens große zerklüftete Tonsillen. Um diesen Focus zu beseitigen, wurde die Patientin unter antibiotischem Schutz tonsillektomiert. Im Halsbereich und in den Inguinalbeugen Lymphdrüsenanschwellungen (Histologie: chronisch hyperplastische Lymphadenitis).

Bei der Aufnahme keine Klopferschmerzhaftigkeit der Nierenlager, im weiteren Verlauf aber Schmerzhaftigkeit auf beiden Seiten, Lidödeme. Kulturelle Untersuchung des Urins: Bakterien der Klebsiellagruppe und Enterokokken. Während Fieberschüben aber kein Nachweis dieser Bakterien in der Blutkultur. Im Ausscheidungsurogramm einwandfreie Nierenfunktion, rechts der craniale Kelch etwas ausgezogen, daher Verdacht auf entzündliche Residuen. Starke Schmerzhaftigkeit und Bewegungseinschränkung sämtlicher Gelenke, Schwellung der Finger, Knie- und Fußgelenke. Aus diesen Befunden wurde die primär-chronische Polyarthrit als Folge einer chronischen Pyelonephritis, die reaktiv zu einer Lymphadenitis und intermittierend zur Sepsis führte, aufgefaßt.

Behandlung: Hochdosiert Antibiotika und antiphlogistisch Amuno. Antirheumatische Therapie: Resochin und über 4 Monate zunächst Urbason als Steroidpräparat, dann Gabe von StC 1361 in einer Dosierung von 2 Tabletten pro die über 9 Wochen.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 142/155	Erythrocyten: 3,17 Mill.
Hämoglobin: 11,8 g %	Thrombocyten: 514.000
Hämatokrit: 38 %	Differential-
Leukocyten: 6,300	blutbild: 49 Segmentkernige
	43 Lymphocyten
	3 Monocyten
	5 Eosinophile

Serumelektrolyte: Natrium: 137,0 mV/L
Kalium : 4,7 mV/L
Calcium: 4,9 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,84 g % Dysprote-
teinämie mit: Albumine 35,5 rel. %, Globuline-Alpha 1 9,0 rel.
%, Alpha 2 15,2 rel. %, Beta 11,1 rel. % und Gamma 29,2 rel. %

Harnstoff-N: 29 mg %

Rheumafaktoren: Positiv

Blutzucker (Tolbutamidtest): Unauffällig

Harnелеktrolyte: Natrium: 0,89 g/die
Kalium : 1,3 g/die
Calcium: 0,13 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
An 3 aufeinanderfolgenden Tagen 5,6, 3,6 und 3,4 mg/die
bzw. 11,8, 7,4 und 10,5 mg/die.

Klinischer Verlauf: Nach 2-wöchiger Therapie mit StC 1361
Entlassung der Patientin, da keine Schmerzhaftigkeit und
nur noch leichte Bewegungseinschränkung der Gelenke be-
standen. Nach der Entlassung aber weiterhin Einnahme von
StC 1361, da die polyarthritischen Beschwerden von diesem
Präparat abhängig waren.

Kontrolluntersuchung: Nach insgesamt 9-wöchiger Therapie
weiterhin Beschwerdefreiheit hinsichtlich der polyarthri-
tischen Zeichen.

Verhalten der chemischen Werte nach 9-wöchiger Therapie mit
StC 1361:

Blutsenkung: Besserung	Erythrocyten: 4,12 Mill.
auf 66/106	Thrombocyten: Absinken auf 250.000
Hämoglobin: 13,20 g %	
Hämatokrit: 40 %	

Leukocyten: 14.700

Differential-
blutbild:

75 Segmentkernige
18 Lymphocyten
6 Monocyten
1 Eosinophiler

Serumelektrolyte: Natrium: 139,0 mV/L

Kalium : 4,3 mV/L

Calcium: 4,9 mV/L

Elektrophorese: Nach leichter Besserung der Dysproteinämie in der 3. Woche (Albumine: 40,3 rel. %) in der 9. Woche keine Besserung der Dysproteinämie gegenüber dem Beginn der Therapie: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,99 g % Albumine 35,6 rel. %, Gamma-Globuline 29,8 rel. %.

Harnstoff-N: 19 mg %

Rheumafaktoren: Weiterhin positiv

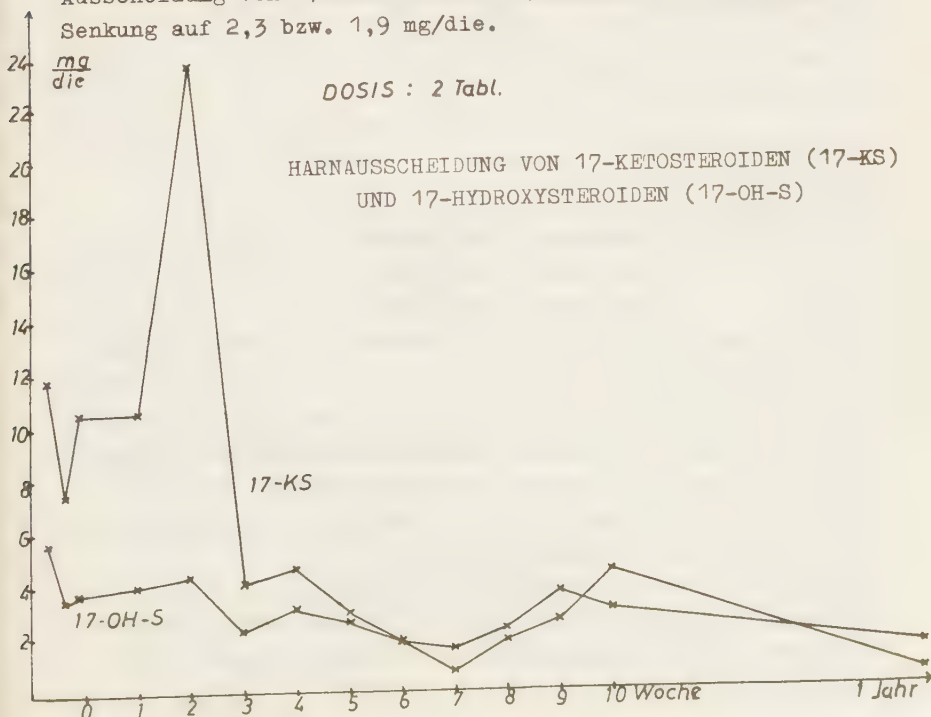
Blutzucker (Tolbutamidtest): Weiterhin unauffällig

Harn elektrolyte: Natrium: 0,69 g/die

Kalium : 1,09 g/die

Calcium: 0,046 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
Senkung auf 2,3 bzw. 1,9 mg/die.



Kontrolluntersuchung: Nach einem Jahr - während dieses Zeitraumes nahm die Patientin weiterhin 1 - 2 Tabletten StC 1361 ein - keine Bewegungseinschränkungen, keine Schmerzhaftigkeit der Gelenke, nur leichte Schwellung der Gelenke, sonst keine entzündlichen Zeichen. Im Röntgenbild progrediente Osteoporose.

Verhalten der chemischen Werte nach 1 jähriger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: Besserung auf 50/90 Erythrocyten: 4,2 Mill.
Hämoglobin: 13,6 g % Thrombocyten: 340.000
Leukocyten: 8.400 Differential-
blutbild: 69 Segmentker-
nige
28 Lymphocyten
3 Monocyten

Serumelektrolyte: Natrium: 136,0 mV/L
Kalium : 4,9 mV/L
Calcium: 4,7 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,7 g % Präalbumin 2,3 rel. %, Albumine 46,3 rel. %, Globuline-Alpha 1 3,4 rel. %, Alpha 2 11 rel. %, Beta 8,8 rel. % und Gamma 28,2 rel. %.

Harnstoff-N: 24 mg %

Rheumafaktoren: Positiv

Blutzucker: Unauffällig

Harn-elektrolyte: Natrium: 2,3 g/die
Kalium : 1,48 g/die
Calcium: 0,09 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: Senkung auf 1,6 bzw. 0,6 mg/die.

Epikritische Wertung:

Die Besserung des polyarthritischen Zustandsbildes ist mit größter Wahrscheinlichkeit auf die Therapie mit StC 1361 zurückzuführen. Hinsichtlich der Beschwerden ergab sich eine Abhängigkeit von diesem Steroid.

Bei den chemischen Werten kam es zu einer Besserung der Blutsenkung, nach Absetzen von StC 1361 zu einer Sturzsenkung von 132/151, Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse.

Fall 4:

Diagnose: Primär-chronische Polyarthrit

Patient: K. S., ♀, 83 Jahre

Hauptbuchnummer: 2932/7/7

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: Fünf bis sechs Wochen vor der Aufnahme erstmals rheumatoide Schmerzen in der rechten Hand. Vor 14 Tagen dann auch Schmerzen im Knie- und Hüftgelenk.

Aufnahmebefund: Deutliche Schwellung und Überwärmung der rechten Hand. Knotige Verdickung der Fingerendgelenke. Die Bewegungsfähigkeit der rechten Hand war stark eingeschränkt. An beiden Beinen prätibiale Ödeme und Knöchelödeme und eine leichte Purpura. Im Röntgenbild an beiden Händen und Handgelenken sowie am linken Kniegelenk osteoporotische Veränderungen.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 68/109	Erythrocyten: 2,78 Mill.
Hämoglobin : 51 rel. %	Thrombocyten: 200.000
Hämatokrit : 31 %	Differential-
Leukocyten : 7.300	blutbild: Unauffällig

Serumelektrolyte: Natrium: 140,0 mV/L
Kalium : 5,2 mV/L
Calcium: 4,8 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,56 g % deutliche Dysproteinämie mit: Albumine 39,8 rel. %, Globuline-Alpha 1 8,4 rel. %, Alpha 2 14,6 rel. %, Beta 13,7 rel. % und Gamma 23,5 rel. %.

Harnstoff-N: 43 mg %

Rheumafaktoren: Negativ; Antistreptolysintiter: Unter 100
Blutzucker (Tolbutamidtest): Pathologischer Kurvenverlauf
mit einem T_3 -Wert von -0,65.

Harnelektrolyte: Natrium: 1,56 g/die
Kalium : 1,25 g/die
Calcium: 0,018 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: An drei aufeinanderfolgenden Tagen 1,3, 1,7 und 1,2 mg/die bzw. 1,0, 2,8 und 1,5 mg/die.

Behandlung: 5-wöchige Therapie mit StC 1361, beginnend mit 8 Tabletten abfallend dosiert bis zu 2 Tabletten am Ende der Steriodgabe. Als Antiphlogistikum Amuno. Gegen eine cardiale Insuffizienz Lanicor, gegen einen Harnwegsinfekt Antibiotika.

Klinischer Verlauf: Am Ende der Steroidmedikation deutliche Besserung der polyarthritischen Beschwerden, keine Schmerzen mehr. Entzündungszeichen an den Gelenken nicht feststellbar.

Verhalten der chemischen Werte nach 5-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: Besserung	Erythrocyten: 3,35 Mill.
auf 40/60	Thrombocyten: Abfall auf 143.000
Hämoglobin: 10,8 g %	Differential-
Hämatokrit: 36 %	blutbild: Unwesentlich ver-
Leukocyten: 8.700	ändert

Serumelektrolyte: Natrium: 145,0 mV/L
 Kalium : 5,2 mV/L
 Calcium: 4,1 mV/L und 4,2 mV/L

Elektrophorese: Besserung der Dysproteinämie. Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,8 g % Albumine 47,8 rel. %, Globuline-Alpha 1 6,2 rel. %, Alpha 2 11,2 rel. %, Beta 13,4 rel. % und Gamma 21,4 rel. %

Harnstoff-N: 27 mg %

Rheumafaktoren: Negativ; Antistreptolysintiter unverändert
Blutzucker (Tolbutamidtest): Pathologischer Kurvenverlauf mit Verschlechterung der T_3 -Werte von + - 0 nach 3 Wochen und + 1,0 nach 5 Wochen.

Harnlektrolyte: Natrium: 1,77 g/die
 Kalium : 0,8 g/die
 Calcium: 0,005 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden: 3,5 bzw. 1,4 mg/die.

Epikritische Wertung:

Die klinische und laborchemische Besserung dieses Falles sind sicher auf die Therapie mit StC 1361 zurückzuführen. Beachtenswert erscheint die Verschlechterung des Tolbutamidtestes. Die Ursache des Abfalls der Thrombocytenzahl ist ungeklärt.

Fall 5:

Diagnose: Primär-chronische Polyarthrit

Patient: J. Sch., ♀, 34 Jahre

Hauptbuchnummer: 9.924/7/7

Familienanamnese: Vater † mit 66 Jahren an Blasenkrebs, die Mutter leidet an Herz-, Magen- und Gallenkrankheiten.

Eigenanamnese: Zwischen dem 18. und 25. Lebensjahr häufige Anginen. Vor 17 Jahren erstmals rheumatoide Schmerzen in der Lendenwirbelsäule und der rechten Schulter. Trotz mehrfacher stationärer Behandlung in Schüben starke Verschlechterung mit Befall aller großen und kleinen Gelenke der Extremitäten. Nach Angaben der Patientin in den letzten 4 Jahren keine Einnahme mehr von Medikamenten, da sie sich keinen Erfolg davon versprochen habe.

Aufnahmebefund: Gehunfähige Patientin. Wirbelsäule, das linke Schultergelenk und alle Extremitätengelenke in der Bewegung stärkstens eingeschränkt, Handgelenke völlig versteift. An Ellenbogen-, Finger-, Knie-, Sprung- und Zehengelenken spindelförmige Auftreibungen. Haut über den Gelenken blaß, gespannt und atrophisch. Im Röntgenbild Kriterien einer stark fortgeschrittenen primär-chronischen Polyarthrit.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 41/74	Erythrocyten: 4,3 Mill.
Hämoglobin : 11,3 g %	Differential-
Färbeindex : 27	blutbild: 53 Segmentkernige
Leukocyten : 8.100	43 Lymphocyten
	3 Monocyten
	1 Basophiler und
	0 Eosinophile

Serumelektrolyte: Natrium: 139,0 mV/L
Kalium : 4,7 mV/L
Calcium: 4,8 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,58 g % Dysproteinämie mit: Albumine 40,5 rel. %, Globuline-Alpha 1 11,5 rel. %, Alpha 2 13,3 rel. %, Beta 12,7 rel. % und Gamma 22,0 rel. %.

Rheumafaktoren: Negativ

Blutzucker (Tolbutamidtest): Unauffällig

Harn Elektrolyte: Natrium: 5,47 g/die

Kalium : 2,38 g/die

Calcium: 0,18 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
7,1 bzw. 1,6 mg/die.

Behandlung: 6-wöchige Therapie mit StC 1361, beginnend mit 4 Tabletten abfallend dosiert bis zu 1 Tablette am Ende der Steroidgabe. Als Antiphlogistikum Amuno. Gegen einen Harnwegsinfekt Furadantin. Unterstützung der Therapie mit medicomechanischen Übungen.

Klinischer Verlauf: Die Patientin wurde praktisch schmerzfrei. Keine Besserung in der Beweglichkeit der Gelenke.

Verhalten der chemischen Werte nach 6-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: Besserung	Erythrocyten: 4,29 Mill.
auf 2/6	Differential-
Hämoglobin: 13,2 g %	blutbild: 40 Segmentkernige
Färbeindex : 31	42 Lymphocyten
Leukocyten : 7.000	2 Monocyten
	2 Stabkernige
	2 Basophile
	12 Eosinophile

Serumelektrolyte: Natrium: 143,0 mV/L

Kalium : In der 3. Woche Absinken bis
auf 3,6 mV/L, dann wieder An-
stieg bis 4,3 mV/L in der 6. Woche

Calcium: 4,6 mV/L

Elektrophorese: Besserung der Dysproteinämie: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,74 g % Albumine 49,9 rel. %, Globuline-Alpha 1 8,0 rel. %, Alpha 2 10,8 rel. %, Beta 11,2 rel. % und Gamma 20,1 rel. %.

Rheumafaktoren: Negativ

Blutzucker (Tolbutamidtest): Weiter unauffällig

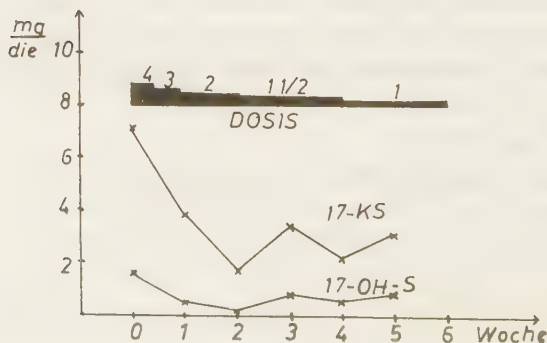
Harnelektrolyte: Natrium: 2,76 g/die
Kalium : 1,9 g/die
Calcium: 0,08 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
Absinken auf 3,0 bzw. 0,8 mg/die.

Epikritische Wertung:

Es handelte sich bei der Patientin um einen besonders stark fortgeschrittenen Fall einer primär-chronischen Polyarthrititis. Der Schweregrad war wahrscheinlich auf die Ablehnung jeglicher Therapie während der letzten 4 Jahre zurückzuführen. Bei diesem fortgeschrittenen Fall war eine erhebliche Besserung des Krankheitsbildes mit einer konservativen Therapie nicht zu erwarten. Die Patientin wurde in die orthopädische Klinik zur Versorgung mit Endoprothesen überwiesen.

Erfreulich hingegen war die fast vollkommene Schmerzfreiheit, die durch die oben angeführte Therapie erreicht wurde. Hinsichtlich der Schmerzhaftigkeit ergab sich eine Abhängigkeit von StC 1361. Auffallend war ein Absinken der Serumkaliumwerte bis auf 3,6 mV/L nach 3 Wochen, die aber bei geringerer Dosierung von StC 1361 bis zur 6. Woche der Therapie wieder auf 4,3 mV/L anstiegen. Eine verstärkte Ausscheidung von Kalium im Harn erfolgte nicht. Außerdem zeigte sich eine starke Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse. Auffallend war ein allmählicher Anstieg der Eosinophilenzahl im Differentialblutbild von 0 bis 12 %.



Fall 6:

Diagnose: Polyneuropathie

Patient: M. R., ♂, 52 Jahre

Hauptbuchnummer: 9.481/7/6, 8119/7/7

Familienanamnese: Vater mit 77 Jahren an einem Herz-anfall, die Mutter ist halbseitengelähmt.

Eigenanamnese: Seit 20 Jahren Beschäftigung in einer chemischen Fabrik, wodurch der Patient ständig verschieden gearteten Chemikalien, besonders Schwermetallen, ausgesetzt war. Altersdiabetes, mit Rastinon eingestellt, Alkoholabusus. Seit 22 Jahren Bandscheibenbeschwerden. Seit mehreren Jahren Kribbeln und Ameisenlaufen in Händen und Füßen.

Aufnahmebefund: Bauchbeschwerden, hervorgerufen durch einen Bandscheibenprolaps in Höhe L 3 - L 4.

Behandlung: Operation des Bandscheibenprolapses

Postoperativer Verlauf: Während des Krankenhausaufenthaltes schob sich jetzt das Bild einer generalisierten Polyneuritis in den Vordergrund: Ausfall der physiologischen Sehnenreflexe, Sensibilitätsstörungen und Schmerzen im Bereich der unteren Extremitäten, schlaffe Paresen der Becken- und Beinmuskulatur.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 5/15	Erythrocyten: 4,39 Mill.
Hämoglobin : 88 %	Leukocyten: 5.800
Färbeindex : 1,0	Differential-
	blutbild: Unauffällig

<u>Serumelektrolyte:</u>	<u>Enzyme:</u>
Natrium: 142,0 mV/L	SGOT: 15,7 mE/ml
Kalium : 3,8 mV/L	SGPT: 11,7 mE/ml
Calcium: 4,5 mV/L	LDH :117,3 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,55 g % unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Unauffällig (ständige Einnahme von Rastinon gegen bestehenden Altersdiabetes)

Harnelektrolyte: Natrium: 5,3 g/die
Kalium : 1,8 g/die
Calcium: 0,47 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
An 3 aufeinanderfolgenden Tagen 11,1, 8,7 und 19,1 mg/die
bzw. 2,8, 2,6 und 5,0 mg/die.

Behandlung: 3-wöchige Therapie mit StC 1361 in einer
Dosierung von 5 Tabletten pro die. Distraneurin als Se-
dativum, als Vitaminpräparat Rovigon. Zur Besserung des
Allgemeinzustandes Lävulose. Der Diabetes wurde weiter-
hin mit Diät und 0,5 g Rastinon pro die eingestellt.

Klinischer Verlauf: Rückbildung der Sensibilitätsstörun-
gen und Muskelparesen. Im Elektromyogramm objektive Bes-
serung des Zustandsbildes. Der Patient konnte entlassen
werden.

Verhalten der chemischen Werte nach 3-wöchiger Therapie
mit StC 1361:

Blutsenkung: -	Erythrocyten: 5,13 Mill.
Hämoglobin : 15,2 g %	Leukocyten: 8.900
Färbeindex : -	Differential-
	blutbild: Unauffällig

<u>Serumelektrolyte:</u>	<u>Enzyme:</u>
Natrium: 144,0 mV/L	SGOT: 9,8 mE/ml
Kalium : 3,8 mV/L	SGPT: 5,9 mE/ml
Calcium: 4,3 mV/L	LDH : 100,3 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,03 g %
unauffällig

Blutzucker(Tolbutamidtest): Weiter unauffällig (ständige
Einnahme von Rastinon gegen den Altersdiabetes)

Harnelektrolyte: Natrium: 11,2 g/die
Kalium : 2,7 g/die
Calcium: 0,47 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
10,2 bzw. 1,6 mg/die.

Wiederaufnahme: Wieder verstärkte Zeichen der Polyneuropathie (Schmerzen in beiden unteren Extremitäten) 5 Wochen nach der Entlassung. Sudeck'sche Atrophie an beiden unteren Extremitäten.

Behandlung: ACTH-Kur, Thiocacidsäure, Distraneurin, Calcium, keine Gabe von StC 1361.

Klinischer Verlauf: Besserung der Polyneuropathie, Abklingen der Schmerzen.

Epikritische Wertung:

Inwieweit StC 1361 bei der Besserung der polyneuritischen Symptome während des ersten Krankenhausaufenthaltes gewirkt hat, ist nur schwer zu beurteilen. Jedenfalls konnten bei der Wiederaufnahme die erneuten Schmerzen mit der oben angeführten Therapie auch ohne StC 1361 gut beeinflusst werden. Die bei der Wiederaufnahme festgestellt Sudeck'sche Atrophie ist mit großer Wahrscheinlichkeit zurückzuführen auf die schwere Polyneuropathie. Der Diabetes des Patienten wurde durch StC 1361 nicht negativ beeinflusst.

Fall 7

Diagnose: Floride Lebercirrhose

Patient: A. N., ♂, 34 Jahre

Hauptbuchnummer: 1.613/7/7

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: Aufnahme zur Abklärung einer Lebererkrankung und zur Operation einer Kiemengangscyste.

Aufnahmebefund: Um 4 Querfinger unterhalb des Rippenbogens verbreiterte, glatte, harte, scharfrandige Leber. Kein Nachweis eines Umgehungskreislaufes durch einen Ösophagusbreischluck. Leberblindpunktion: Floride Lebercirrhose.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 15/30	Erythrocyten: 4,44 Mill.
Hämoglobin : 14,0 g %	Thrombocyten: 106.000
Hämatokrit : 45 %	Differential-
Leukocyten : 7.500	blutbild: Unauffällig

Serumelektrolyte:

Enzyme:

Natrium: 141,0 mV/L	SGOT: 21,6 mE/ml
Kalium : 4,1 mV/L	SGPT: 11,7 mE/ml
Calcium: 4,9 mV/L	Phosphatasen im Normbereich

Bilirubin: 0,83 mg %

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,99g% Albumine 52,0 rel. %, Globuline - Alpha 1 5,0 rel. %, Alpha 2 6,7 rel. %, Beta 11,1 rel. % und Gamma 25,2 rel. %.

Blutzucker (Tolbutamidtest): Pathologischer Kurvenverlauf mit einem T_3 -Wert von + 0,15

Harnelektrolyte: Natrium: 1,45 g/die
Kalium : 1,22 g/die
Calcium: 0,166 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: An 3 aufeinanderfolgenden Tagen 6,5, 7,0 und 5,1 mg/die bzw. 1,2, 1,2 und 1,2 mg/die.

Behandlung: Tutofusin-Infusionen, Hepalipon-Dragees, Leberwickeln, Diät und 1 Tablette Rastinon, um einer Fett-leber vorzubeugen. Über 5 Wochen 5 Tabletten StC 1361 pro die.

Klinischer Verlauf: Um den Leberprozeß nicht weiter durch den Streß einer Operation zu verschlechtern, wurde die Kiemengangscystektomie verschoben. Unter der Therapie trat eine subjektive und objektive Besserung des Zustands-bildes ein, so daß der Patient der Operation zugeführt werden konnte. Am Tage der Operation wurde StC 1361 abge-setzt, um einer verzögerten Wundheilung vorzubeugen.

Verhalten der chemischen Werte nach 5-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: -	Erythrocyten: 5,51 Mill.
Hämoglobin : 16,1 g %	Thrombocyten: 175.000
Hämatokrit: 50 %	Differential-
Leukocyten : 6.800	blutbild: Unauffällig

<u>Serumelektrolyte:</u>	<u>Enzyme:</u>
Natrium: 146,0 mV/L	SGOT: 19,6 mE/ml
Kalium : 4,1 mV/L	SGPT: 19,6 mE/ml
Calcium: 5,3 mV/L	Phosphatasen im Normbereich

Bilirubin: 0,68 mg %

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 8,11 g %
Albumine 56,5 rel. %, Globuline-Alpha 1 4,8 rel. %, Alpha
2 7,1 rel. %, Beta 14,3 rel. % und Gamma 17,3 rel. %.

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf mit
einem T₃-Wert von - 5,6

Harn-elektrolyte: Natrium: 4,76 g/die
Kalium : 2,17 g/die
Calcium: 0,5 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
6,5 bzw. 0,8 mg/die.

Epikritische Wertung:

Sicherlich ist der floride Entzündungsprozeß der Leber durch die Corticosteroid-Kur mit StC 1361 günstig beein-flußt worden. Nebenwirkungen konnten nicht festgestellt werden.

Fall 8:

Diagnose: Enteritis

Patient: A. H., ♀, 63 Jahre

Hauptbuchnummer: 2.411/7/8

Familienanamnese: Mutter † mit 52 Jahren an Asthma bronchiale, Vater † mit 72 Jahren an einem Gehirnschlag, eine Schwester † mit 52 Jahren an einem Magenneoplasma.

Eigenanamnese: Wegen kolikartiger Oberbauchschmerzen vor einem Jahr Cholecystektomie. Anschließend Postcholecystektomiesyndrom mit Oberbauchbeschwerden und Verdauungsinsuffizienz. Enteritis, die auf eine Magensaftanacidität zurückgeführt wurde. Hypokaliämie mit tetanischen Anfällen infolge der Verdauungsinsuffizienz.

Aufnahmebefund: Aufnahme wegen eines tetanischen Anfalles (Kalium: 2,6 mV/L). Zur Abklärung der Enteritis Magendünndarm-Passage und fraktionierte Dünndarmfüllung: Normale Anordnung der Falten, aber beschleunigte Entleerung. Choledochusdarstellung: Kein pathologischer Befund. Gallenuntersuchung: Keine pathogenen Keime. Stuhluntersuchung: Stärke, Fett und auch Muskelfasern. Auch makroskopisch schlecht verdauter Stuhl. Darmflora: Keine pathogenen Keime.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 27/69	Erythrocyten: 4,54 Mill.
Hämoglobin: 12,5 g %	Thrombocyten: 173.000
Hämatokrit: 35 %	Differential-
Leukocyten: 9.300	blutbild: 64 Segmentkernige
	33 Lymphocyten
	3 Monocyten

Serumelektrolyte:

Enzyme:

Natrium: 141,0 mV/L	SGOT: 3,9 mE/ml
Kalium: 4,4 mV/L	SGPT: 3,9 mE/ml
Calcium: 5,0 mV/L	LDH: 367 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,26 g % unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Gesamtlipide: 1049 mg %

Harnelektrolyte: Natrium: 1,4 g/die

Kalium : 2,4 g/die

Calcium: 0,79 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
7,3 bzw. 3,8 mg/die.

Behandlung: Gegen eine bestehende Herzinsuffizienz Lanicor, gegen die Verdauungsstörungen Panzynom und Bili-combin und zur Kaliumsubstitution Rekawan. Sedierung mit Valium. Gegen die Enteritis über 7 Wochen 2 Tabletten StC 1361 pro die.

Klinischer Verlauf: Keine Besserung des Zustandsbildes, abgesehen von der Unterdrückung der tetanischen Anfälle.

Verhalten der chemischen Werte nach 7-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: 17/45

Erythrocyten: 4,64 Mill.

Hämoglobin : 10,8 g %

Thrombocyten: Anstieg auf 302.000

Hämatokrit : 36 %

Differential- 66 Segmentkernige

Leukocyten : 7.100

blutbild: 28 Lymphocyten

6 Eosinophile

Serumelektrolyte:

Natrium: 138,0 mV/L (Wert nach der 6. Woche)

Kalium : 4,2 mV/L (Wert nach der 6. Woche)

Calcium: 5,1 mV/L (Wert nach der 6. Woche)

Enzyme:

SGOT: 9,8 mE/ml

SGPT: 7,8 mE/ml

LDH : 159,7 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,3 g % un-
auffällig

Gesamtlipide: 957 mg %

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Harnelektrolyte: Natrium: 1,86 g/die

Kalium : 3,0 g/die

Calcium: 0,18 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
9,2 bzw. 3,6 mg/die.

Epikritische Wertung:

Das Zustandsbild der Patientin konnte nicht gebessert werden. Bei den laborchemischen Änderungen waren ein Anstieg der Thrombocyten und der Eosinophilenzahl im Differentialblutbild auffällig. Andere Wirkungen konnten nicht festgestellt werden.

Fall 9:

Diagnose: Asthma bronchiale

Patient: R. S., ♀, 49 Jahre

Hauptbuchnummer: 12.338/7/7

Familienanamnese: Keine allergischen Erkrankungen bekannt.

Eigenanamnese: Beginn des asthmatischen Geschehens vor 15 Jahren mit Husten und starker Atemnot. In der Folgezeit in größeren Abständen immer wieder Asthmaattacken. Mehrfache stationäre Behandlung. Seit 5 Jahren ständige Atemnot und rezidivierender Husten mit viel Auswurf, immer neue Asthmaanfälle. Starke Abhängigkeit von psychischen Erregungen. Zur Aufnahme kam die Patientin wegen eines erneuten Status asthmaticus.

Aufnahmebefund: Patientin in stark reduziertem Allgemeinzustand. Orthopnoe mit expiratorischem Stridor, starke Cyanose. Bei der Auskultation über dem ganzen Thorax Giemen, Brummen und Pfeifen und über den Lungenunterfeldern feuchte Rasselgeräusche.

Thoraxaufnahme: Ausgeprägtes Emphysem mit Emphysemfibrose. Herzgrenzen nach beiden Seiten verbreitert; Tachykardie von 115/Min. EKG: Starke Rechtsherzbelastung.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation mit StC 1361:

Blutsenkung: 3/10	Erythrocyten: 5,31 Mill.
Hämoglobin: 16,6g%	Thrombocyten: 291.000
Hämatokrit: 55 %	Differential-
Leukocyten: 18.700	blutbild: 85 Segmentkernige
	5 Lymphocyten
	9 Monocyten
	1 Basophiler

Serumelektrolyte:

Natrium: 137,0 mV/L

Kalium: 5,3 mV/L

Calcium: 5,2 mV/L

Enzyme:

SGOT: 21,6 mE/ml

SGPT: 19,6 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,73 g %
unauffällig

Harnstoff-N: 32 mg %

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Gesamtlipide: 826 mg %

Harnelektrolyte: Natrium: 5,6 g/die

Kalium: 2,73 g/die

Calcium: 0,19 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im
Harn: 12,4 bzw. 3,8 mg/die.

Behandlung: Gegen die Rechtsherzinsuffizienz Strophantin
und Euphyllin, Sedierung mit Valium. Eine immer wieder
auftretende Alkalose wurde mit ammonem Chlorid behandelt.
Die Steroidtherapie wurde 2 Wochen mit Urbason durchge-
führt, dann wurde die Patientin auf StC 1361 eingestellt.
In den ersten 3 Wochen 4 Tabletten pro die, 4 Wochen lang
3 Tabletten und als Dauermedikation 1 - 2 Tabletten pro
die über 9 Wochen.

Klinischer Verlauf: Seit Beginn der Steroidtherapie kein
Auftreten von Asthmaanfällen. Ausgesprochen guter Allge-
meinzustand. Leichter Ausschlag, der nach 5 Tagen wieder
verschwand, leichte Zunahme des Bartwuchses.

Nach 16-wöchiger Therapie mit StC 1361 wieder plötzliche
Verschlechterung. Trotz massiver Therapie (8 Tabletten
StC 1361) plötzlicher Status asthmaticus mit Herzstill-
stand infolge Rechtsherzversagens.

Verhalten der chemischen Werte nach 16-wöchiger Therapie
mit StC 1361:

Blutsenkung: 4/5

Hämoglobin: 14,6g%

Hämatokrit: 53 %

Leukocyten: 9.900

Erythrocyten: 4,75 Mill.

Thrombocyten: Senkung auf 219.000

Differential-

blutbild: 38 Segmentkernige

46 Lymphocyten

8 Monocyten

1 Stabkerniger

7 Eosinophile

Serumelektrolyte:

Natrium: 140,0 mV/L

Kalium : 4,2 mV/L

Calcium: 4,8 mV/L

Enzyme:

SGOT: 7,8 mE/ml

SGPT: 7,8 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,26 g %
unauffällig

Gesamtlipide: 967, 1049 mg %

Harnstoff-N: 21 mg %

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Harn elektrolyte: Natrium: 4,77 g/die

Kalium : 2,10 g/die

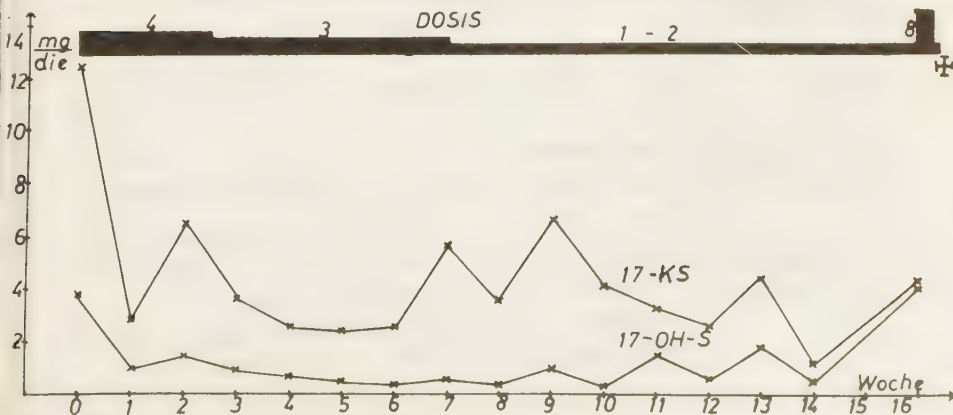
Calcium: 0,15 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
Nach 6-wöchiger Therapie mit StC 1361 Absinken auf 2,6
bzw. 0,4 mg/die, nach 14 Wochen 1,2 bzw. 0,5 mg/die, in
der 16. Woche 4,3 bzw. 4,2 mg/die.

Epikritische Wertung:

Die Besserung der asthmatischen Beschwerden durch die
Steroidtherapie war eklatant. Zunächst konnte auch das
Auftreten von neuen Asthmaanfällen unterdrückt werden.
Nach 16-wöchiger Therapie kam es dann plötzlich zu einem
Status asthmaticus mit Herzstillstand infolge Rechtsherz-
versagens.

Zunahme der Eosinophilenzahl im Differentialblutbild in
den letzten 8 Wochen der Therapie mit StC 1361 von 2 %
auf 7 %. Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse.
Flüchtiger leichter Ausschlag, Zunahme des Bartwuchses.



Fall 10:

Diagnose: Asthma bronchiale

Patient: M. K., ♀, 54 Jahre

Hauptbuchnummer: 10.743/7/7

Familienanamnese: Keine allergischen Erkrankungen bekannt.

Eigenanamnese: Vor 20 Jahren erstmals Asthmaattacken, die aber später nur in Abständen von mehreren Jahren wieder auftraten. Seit 10 Tagen Husten mit starkem Auswurf. Seit längerer Zeit Schmerzen in beiden Waden. Die Patientin kam zur Aufnahme wegen starker pectanginöser Beschwerden. Am Morgen vor der Einweisung Schmerzen im linken Thoraxbereich, die in den linken Arm ausstrahlten, Benommenheit, aber keine Bewußtlosigkeit.

Aufnahmebefund: Ausgeprägter expiratorischer Stridor, keine Zyanose. Lungenperkussion: Hypersonorer Klopfschall. Lungenauskultation: Über allen Partien Giemen und Brummen. EKG: Geringgradige Erregungsrückbildungsstörungen. Druckschmerz im Bereich der Venendruckpunkte des Beines.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 4/24	Erythrocyten: 4,92 Mill.
Hämoglobin: 15,2 g %	Thrombocyten: 183.000
Hämatokrit: 45 %	Differential-
Leukocyten: 9.200	blutbild: 75 Segmentkernige
	24 Lymphocyten
	1 Monocyt

Serumelektrolyte: Enzyme:

Natrium: 140,0 mV/L	SGOT: 7,8 mE/ml
Kalium: 4,6 mV/L	SGPT: 5,9 mE/ml
Calcium: 4,9 mV/L	

Elektrophorese: Unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Pathologischer Kurvenverlauf
mit einem T_3 -Wert von - 1,15.

Gesamtlipide: 1028 mg %

Harnelektrolyte: Natrium: 2,8 g/die
Kalium: 2,25 g/die
Calcium: 0,32 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
6,2 bzw. 3,1 mg/die.

Behandlung: Gegen die pectanginösen Beschwerden Cordalin-Strophantin, Euphyllin, Sedativa, Bettruhe, salzarme Kost, später Übergehen auf Lanicor und Segontin. Als Expectorans Bisolvon Linctus. Wegen der immer wieder im Sputum nachweisbaren pathogenen Keime Antibiotika. Da der Verdacht auf Mikroembolien in die Lunge, hervorgerufen durch eine chronische Thrombophlebitis, bestand, Gabe von Marcumar. Da sich 14 Tage nach Aufnahme das Asthma bronchiale in den Vordergrund schob, zusätzlich zu dieser Therapie StC 1361 mit einer Initialdosis von 8 Tabletten pro die über 8 Wochen abfallend dosiert bis zu 1/2 Tablette bei der Entlassung.

Klinischer Verlauf: Das asthmatische Geschehen konnte mit StC 1361 sehr gut beherrscht werden. Es traten keine Anfälle mehr auf. 2 Wochen nach Beginn der Steroidtherapie Cushing im Bereich des Kopfes.

Verhalten der chemischen Werte nach 8-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: Verschlechterung auf 50/65 trotz Therapie
mit Antibiotika

Hämoglobin: 12,8 g %

Erythrocyten: 4,42 Mill.

Hämatokrit: 42 %

Thrombocyten: 222.000

Leukocyten: 11.600

Differential-

blutbild: 63 Segmentkernige

31 Lymphocyten

6 Monocyten

Serumelektrolyte:

Enzyme:

Natrium: 141,0 mV/L

SGOT: 19,6 mE/ml

Kalium: 4,5 mV/L

SGPT: 15,7 mE/ml

Calcium: 4,9 mV/L

Elektrophorese: Unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf mit
einem T₃-Wert von - 2,8.

Gesamtlipide: 846 mg %

Harnelektrolyte: Natrium: 1,9 g/die
Kalium : 1,7 g/die
Calcium: 0,3 g/die

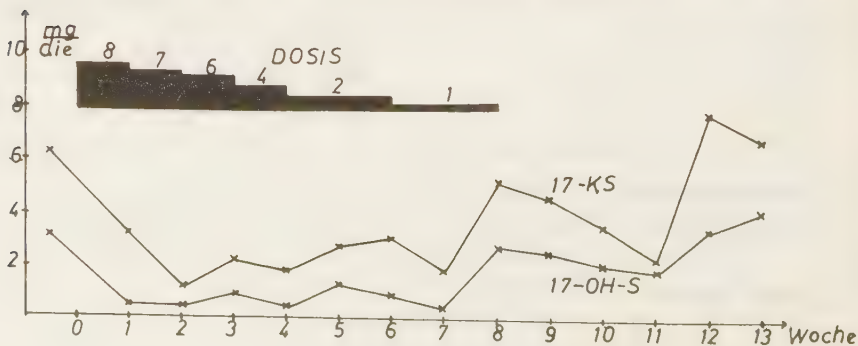
Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
Absinken bis auf Werte von 1,8 bzw. 0,4 mg/die in der
7. Woche; beim Ausschleichen bis auf 1 Tablette StC 1361
pro die Anstieg bis Ende der 8. Woche auf 5,3 bzw. 2,7
mg/die.

Epikritische Wertung:

Das rasche Abklingen der asthmatischen Beschwerden wird
auf die Therapie mit StC 1361 zurückgeführt. Klinisch
keine Verschlechterung der Thrombophlebitis. Die Blut-
senkung stieg trotz antibiotischen Schutzes stark an.

Nach 14-tägiger Einnahme von StC 1361 stellte sich bei
der Patientin im Bereich des Kopfes ein Cushing ein, der
sich aber schon vor der Entlassung bei niedrigerer Do-
sierung zusehends zurückbildete.

Außerdem gab die Patientin an, daß sie einen verstärkten
Bartwuchs habe. An Gewicht hatte sie nicht zugenommen.
Auffallend bei den laborchemischen Werten war die starke
Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse in Ab-
hängigkeit von der Dosierung von StC 1361. Bei einer Kon-
trolluntersuchung 5 Wochen nach Beendigung der Steroid-
therapie lag die Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxy-
steroiden im Harn wieder in Höhe der Ausgangswerte. Eine
leichte Erhöhung der Enzymaktivitäten von SGOT und SGPT
konnte nicht auf die Steroidtherapie zurückgeführt werden.



Fall 11:

Diagnose: Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz

Patient: D. W., ♀, 43 Jahre

Hauptbuchnummer: 5721/7/7

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: 3 Jahre vor der Aufnahme Autounfall. Seit längerer Zeit rasche Ermüdbarkeit und körperliche Abgeschlagenheit, Schwindelattacken und allgemeine Kreislaufstörungen mit Flimmern vor den Augen und Verschwommen-sehen.

Aufnahmebefund: Patientin in gutem Allgemeinzustand. Im Röntgenbild leichte Verbreiterung des oberen Mediastinums durch eine vergrößerte Schilddrüse, Schädel- und Sella-Spezialaufnahmen zeigten eine auffallend kleine Sella ohne Anhalt auf Knochenusurierungen. Hypotonie von 100/80 und 90/70 mm Hg.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 7/22	Leukocyten: 9.500
Hämoglobin : 12,8 g %	Erythrocyten: 4,46 Mill.
Färbeindex : 29	Differential-
	blutbild: Unauffällig

Serumelektrolyte: Natrium: 132,0 mV/L
Kalium : 4,1 mV/L
Calcium: 4,9 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamteiweiß von 6,38 g %
unauffällig

Blutzucker: Tagesprofil: 89,5, 82,5, 109 mg %; im Hunger-test starker Abfall des Blutzuckers auf 36 mg %, so daß der Test vorzeitig abgebrochen werden mußte. Straub-Traugott'sche Doppelbelastung: Nüchtern 75, 150, 149, 81 mg %, nach weiterer Zuckergabe 81, 128, 124, 122 mg %.

Harnelektrolyte: Natrium: 4,3 g/die
Kalium : 0,74 g/die
Calcium: 0,2 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: 8,9 bzw. 2,4 mg/die. ACTH-Test: Nach 80 Einheiten ACTH Anstieg auf 29,6 mg/die Hydroxysteroiden, nach weiterer ACTH-Gabe Anstieg auf 34,4 mg/die Hydroxysteroiden und 49,4 mg/die 17-Ketosteroiden.

Thorn-Test: Bei 6.000 Leukocyten 12 Eosinophile, nach ACTH-Gabe nach 3 Stunden bei 7.800 Leukocyten 6 Eosinophile, nach 4 Stunden bei 9.600 Leukocyten 1 Eosinophiler.

Behandlung: Mit Novadral konnte keine Besserung der bestehenden Hypotonie erreicht werden. Gegen einen Harnwegsinfekt Paraxin und Furadantin. Da trotz normaler Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn eine sekundäre Nebenniereninsuffizienz diskutiert wurde, wurde eine Substitutionstherapie mit 1/2 Tablette des Steroidpräparates StC 1361 über 8 Wochen durchgeführt.

Klinischer Verlauf: Wesentliche Besserung der Beschwerden der Patientin. Die Schwindelattacken, Kreislaufstörungen mit Flimmern vor den Augen und das Verschwommensehen waren verschwunden. Allerdings klagte die Patientin über Depressionen.

Verhalten der chemischen Werte nach 8-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutstatus: Unauffällig

Serumelektrolyte: Natrium: 140,0 mV/L

Kalium : 4,3 mV/L

Calcium: 4,8 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,30 g % unauffällig

Blutzucker: -

Harnелеktrolyte: Natrium: 1,95 g/die

Kalium: 1,49 g/die

Calcium: 0,12 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: 8,2 bzw. 2,3 mg/die.

Epikritische Wertung:

Es handelte sich bei der Patientin um eine leichte sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz. Für diese Diagnose sprach trotz normaler Werte in der Steroidausscheidung das sofortige Ansprechen auf die Substitutions-therapie mit 1/2 Tablette StC 1361. Außerdem wurden der ACTH-Test in diesem Sinne gewertet. Trotz Substitution änderte sich die Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn nicht. Bei der Patientin wurde eine Depression festgestellt.

Fall 12:

Diagnose: Encephalomyelitis disseminata

Patient: E. M., ♀, 32 Jahre

Hauptbuchnummer: 12.244/7/7

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: Vor 12 Jahren zunehmende Schwäche in den Beinen mit Gehstörungen, Pelzigkeitsgefühle. Vor 5 Jahren Lähmung des linken Beines, die sich aber zurückbildete. Neben vorübergehenden Sehstörungen zeitweilig imperativer Harndrang und Obstipation.

Aufnahmebefund: Euphorische Patientin. Neurologische Untersuchung: Paraspastik der Beine, Steigerung der Beineigenreflexe, Pyramidenzeichen positiv. Bei den Koordinationsprüfungen Auftreten eines Intentionstremors. Gehen frei nicht möglich, die wenigen Schritte ataktisch. An Armen und Beinen Parästhesien.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 10/30	Erythrocyten: 3,8 Mill.
Hämoglobin: 12,0 g %	Thrombocyten: 121.000
Färbeindex: 31,5	Differential-
Leukocyten: 10.800	blutbild: Unauffällig

Serumelektrolyte: Natrium: 138,0 mV/L
Kalium : 4,1 mV/L
Calcium: 4,6 mV/L

Enzyme: Unauffällig

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,22 g %
unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Harnelektrolyte (Werte vom 10. Tag nach Beginn der Steroidtherapie):

Natrium: 4,55 g/die

Kalium : 1,05 g/die

Calcium: 0,27 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn (Werte vom 10. Tag nach Beginn der Steroidmedikation):
8,8 bzw. 4,0 mg/die.

Behandlung: Valium, medicomechanische Übungen, StC 1361 in einer Initialdosis von 4 Tabletten pro die, nach 2 Wochen noch 3 Tabletten, nach 3 Wochen 2 und weitere 5 Wochen 1 Tablette StC 1361.

Klinischer Verlauf: Unter der Therapie konnte das Zustandsbild der Patientin nicht wesentlich gebessert werden.

Verhalten der chemischen Werte nach 8-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: 16/37	Erythrocyten: 3,92 Mill.
Hämoglobin: 12,6 g %	Thrombocyten: Anstieg auf 353.000
Färbeindex: 32	Differential-
Leukocyten: 6.300	blutbild: Unauffällig

Serumelektrolyte: Natrium: 147,0 mV/L
Kalium : 5,0 mV/L
Calcium: 4,4 mV/L

Enzyme: Unauffällig

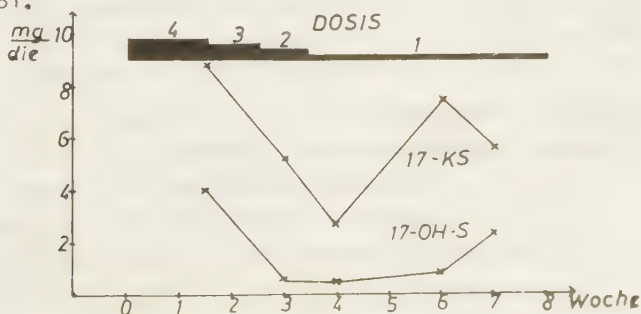
Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,33 g % unauffällig

Blutzucker: Unauffällig

Harnelektrolyte: Natrium: 2,05 g/die
Kalium : 1,5 g/die
Calcium: 0,086 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: Senkung auf 2,8 bzw. 0,5 mg/die in der 4. Woche, bis zur 8. Woche (Dosis: 1 Tablette StC 1361) wieder allmählicher Anstieg auf 5,6 bzw. 2,4 mg/die.

Epikritische Wertung: Keine Besserung des Zustandsbildes. Anstieg der Thrombocytenzahl. Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse in Abhängigkeit von der Dosierung von StC 1361.



Fall 13:

Diagnose: Encephalomyelitis disseminata

Patient: E. K., ♀, 55 Jahre

Hauptbuchnummer: 6799/7/7

Familienanamnese: Mutter † mit 30 Jahren an Tuberkulose.

Eigenanamnese: Mit 18 Jahren Hepatitis, mit 22 Gonorrhoe, die ausgeheilt wurde. Vor 25 Jahren erstmals Gleichgewichts- und Sehstörungen. Nach einem beschwerdefreien Intervall kam es in mehreren Schüben zu Geh- und Blasenstörungen und einer Erblindung des linken Auges. Einweisung in die Klinik wegen weiterer schleichender Verschlechterung des Zustandsbildes.

Aufnahmebefund: Depressive, gehunfähige Patientin. Neurologische Untersuchung: Lebhaftige Eigenreflexe, fehlende Bauchdeckenreflexe, Spastik der unteren Extremitäten, positiver Babinski, Intentionstremor rechts beim Finger-Nasen-Versuch.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 14/32	Erythrocyten: 4,3 Mill.
Hämoglobin : 12,4 g %	Thrombocyten: 158.000
Färbeindex : 29	Differential- 38 Segmentkernige
Leukocyten : 4.400	blutbild: 56 Lymphocyten
	2 Monocyten
	3 Eosinophile
	1 Stabkerniger

Serumelektrolyte: Natrium: 140,0 mV/L

Kalium : 4,1 mV/L

Calcium: 4,6 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,77 g %

Albumine 52,5 rel. %, Globuline-Alpha 1 4,0 rel. %,

Alpha 2 12,7 rel. %, Beta 12,7 rel. % und Gamma 23,8 rel. %.

Blutzucker (Tolbutamidtest): Unauffällig

Harnelektrolyte: Natrium: 2,5 g/die

Kalium : 2,3 g/die

Calcium: 0,09 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: An 3 aufeinanderfolgenden Tagen 11,4, 12,2 und 9,6 mg/die bzw. 4,6, 3,8 und 3,3 mg/die.

Behandlung: 7-wöchige Therapie mit StC 1361 in abfallender Dosierung von 4 Tabletten pro die bis zu einer Tablette bei der Entlassung. Gegen eine Pankreaseinsuffizienz Trizymal. Außerdem Judolor und Valium, Anwendung medico-mechanischer Übungen.

Klinischer Verlauf: Keine Besserung des Zustandsbildes der Patientin. Nur in der Psyche der früher ausgesprochen depressiven Patientin Besserung. Ausbildung eines leichten Cushing im Gesicht in der 3. Woche.

Verhalten der chemischen Werte nach 7-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung:	15/20	Erythrocyten:	4,3 Mill.
Hämoglobin:	13,2 g %	Thrombocyten:	Während der Beobach-
Färbeindex:	31		tungszeit Schwankungen
Leukocyten:	6.400		zwischen 190.000 und
			85.000
		Differentialblutbild:	46 Segmentkernige
			45 Lymphocyten
			5 Monocyten
<u>Serumelektrolyte:</u>	Natrium:	141,0 mV/L	3 Eosinophile
	Kalium:	3,8 mV/L	1 Basophiler
<u>Elektrophorese:</u>	Calcium:	4,7 mV/L	

Bei einem Gesamt-Eiweiß von 6,77 g % Ablumine 42,9 rel. %, Globuline-Alpha 1 7,1 rel. %, Alpha 2 8,1 rel. %, Beta 14,8 rel. % und Gamma 26,2 rel. %.

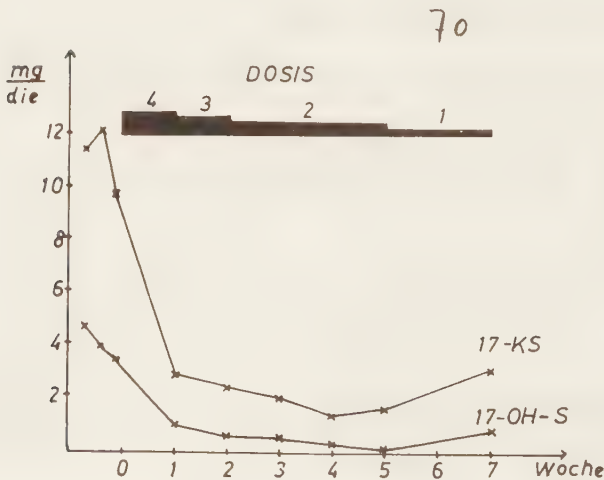
Blutzucker (Tolbutamidtest): Weiterhin unauffällig

Harnелеktrolyte: Natrium: 2,26 g/die
Kalium: 1,5 g/die
Calcium: 0,1 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn: Absinken in der 4. und 5. Woche der Steroidtherapie auf 1,2 und 1,5 mg/die bzw. 0,1 mg/die und eine nicht mehr nachweisbare Menge, in der 6. und 7. Woche (bei Einnahme von 1 Tablette StC 1361 pro die) wieder Anstieg auf 3,0 bzw. 0,7 mg/die.

Epikritische Wertung:

In der 3. Woche der Therapie Auftreten eines leichten Cushing-Gesichts, das sich aber bei abfallender Dosierung von StC 1361 bis zur Entlassung zurückgebildet hatte. Eine effektive Besserung des Zustandsbildes wurde nicht erreicht. Die Aufhellung der Psyche konnte nicht mit Sicherheit auf die Steroidtherapie zurückgeführt werden. Bei den laborchemischen Werten Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse.



Fall 14:

Diagnose: Encephalomyelitis disseminata

Patient: L. M., ♀, 40 Jahre

Hauptbuchnummer: 10583/7/7

Familienanamnese: Mutter ♂ mit 34 Jahren an Gelenkrheumatismus, Vater mit 47 Jahren an Lungentuberkulose.

Eigenanamnese: Vor 9 Jahren im Anschluß an mehrmaliges Erbrechen erstmals Gehstörungen, die sich nach kurzer Zeit zurückbildeten. Nach mehreren Schüben mit Paraparesen der Beine, Parästhesien und vorübergehenden Sehstörungen immer wieder vollständige Remissionen. Vor einem halben Jahr wiederum Paraparese beider Beine, weswegen die Patientin bettlägerig wurde. Da dieser Befund sich nicht besserte, kam sie zur stationären Aufnahme.

Aufnahmebefund: Euphorische Patientin mit der Symptomatik der Charcot'schen Trias: Intentionstremor, leicht skandierende Sprache und Nystagmus. Paraparese beider Beine, positive Pyramidenzeichen und Sehstörungen.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 8/24	Erythrocyten: 4,38 Mill.
Hämoglobin : 13,7 g %	Thrombocyten: 176.000
Hämatokrit : 43 %	Differential- 71 Segmentkernige
Leukocyten : 8.100	blutbild: 22 Lymphocyten

<u>Serumelektrolyte:</u>	Natrium: 136,0 mV/L	3 Monocyten
	Kalium : 4,0 mV/L	1 Basophiler
	Calcium: 4,7 mV/L	1 Eosionophiler
		2 Stabkernige

Enzyme: SGOT: 7,8 mE/ml
SGPT: 3,9 mE/ml

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,22 g %
unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Gesamtlipide: 660 mg %

Harnelektrolyte: Natrium: 2,7 g/die
Kalium : 1,3 g/die
Calcium: 0,23 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
An 2 aufeinanderfolgenden Tagen 7,6 und 11,2 mg/die bzw.
3,6 und 4,5 mg/die.

Behandlung: Als Basistherapie über 4 Wochen StC 1361 be-
ginnend mit 4 Tabletten abfallend dosiert bis zu 1/2 Ta-
blette pro die. Außerdem Amuno und Eugynon, das neue
durch die Periodenblutung ausgelöste Schübe verhindert.

Klinischer Verlauf: Besserung des Zustandsbildes der Pa-
tientin soweit, daß sie selbständig mit einem Stock lau-
fen konnte. Der Gang war ataktisch. Ein neuer Schub trat
während der Behandlungszeit nicht auf.

Verhalten der chemischen Werte nach 5-wöchiger Therapie
mit StC 1361:

Blutsenkung: 24/48

Hämoglobin : 12,2 g %

Hämatokrit : 39 %

Leukocyten : 7.100

Erythrocyten: 3,93 Mill.

Thrombocyten: Anstieg auf 332.000

Differential- 62 Segmentkernige

blutbild: 30 Lymphocyten

4 Monocyten

4 Eosinophile

Serumelektrolyte:

Natrium: 141,0 mV/L

Kalium : 4,2 mV/L

Calcium: 4,3 mV/L

Enzyme:

Anstieg der SGOT auf 62,1 mE/ml,
der SGPT auf 39,4 mE/ml in der
4. Woche. 3 Tage nach Beendigung
der Steroidtherapie SGOT 11,7
mE/ml, SGPT 27,4 mE/ml, nach
1 Woche SGOT 7,8 mE/ml, SGPT
7,8 mE/ml

Blutzucker (Tolbutamidtest): Unauffällig

Gesamtlipide: Anstieg auf 1110 mg %

Harnelektrolyte: Natrium: 1,26 g/die

Kalium : 0,6 g/die

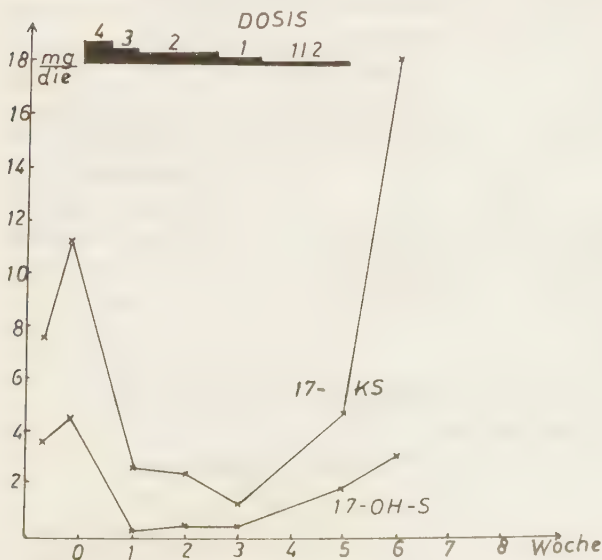
Calcium: 1,02 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
Absinken auf 1,2 bzw. 0,4 mg/die nach 3 Wochen.

Beim Ausschleichen bis auf 1 Tablette stiegen die Werte
aber wieder an, so daß am Ende der Medikation mit StC 1361
4,7 mg/die 17-Ketosteroide und 1,8 mg/die 17-Hydroxysteroiden
gefunden wurden. Eine Woche später betrugen die Werte 18,3
mg/die bzw. 3,1 mg/die.

Epikritische Wertung:

Ob die Besserung des Zustandsbildes auf die Therapie zu-
rückzuführen ist oder ob es sich um eine dem Krankheits-
bild entsprechende Spontanremission handelte, ist schwer
zu beurteilen. Für einen günstigen Einfluß spricht je-
doch die baldige Besserung unter der Therapie, nachdem
es zuvor innerhalb eines halben Jahres nicht zu einer
Besserung gekommen war. Bei den laborchemischen Werten
war besonders die starke Hemmung der corticotropen Funk-
tion der Hypophyse in Abhängigkeit von der Dosierung von
StC 1361 auffallend. Ein Anstieg der Transaminaseaktivitä-
ten und der Gesamtlipide im Blut konnten nicht mit Sicher-
heit auf die Steroidtherapie zurückgeführt werden. Es er-
folgte eine vermehrte Calciumausscheidung im Urin bei ver-
mindertem Serumcalcium.



Fall 15:

Diagnose: Toxoplasmose mit dem Erscheinungsbild einer
Encephalomyelitis disseminata

Patient: E. N., ♀, 26 Jahre

Hauptbuchnummer: 3.150/7/7

Familienanamnese: Unauffällig

Eigenanamnese: Vor 5 Jahren grippaler Infekt. Im Anschluß daran Parästhesien und Lähmungen am ganzen Körper, die sich aber zurückbildeten. In den letzten 4 Jahren immer wieder neue Lähmungserscheinungen und Empfindungsstörungen sowie Doppelbilder und Harninkontinenz. Bei einer stationären Aufnahme der Patientin vor 1 Jahr wurde ein pathologischer Toxoplasmose-Komplementbindungsreaktion-Titer von 1:80 und ein Sabin-Feldmann-Test von 1:1024 festgestellt. Wegen einer chronischen Tonsillitis Tonsillektomie unter Daraprimschutz. Aufnahme in die Klinik wegen Kontrolle des Toxoplasmose-Titers und erneuter Verschlechterung des Zustandsbildes.

Aufnahmebefund: Lebhaftes Eigenreflexe an der oberen und unteren Extremität, fehlende Bauchdeckenreflexe, positiver Babinski. Linkes Bein spastisch.

Laborchemischer Befund vor der Steroidmedikation:

Blutsenkung: 6/19	Erythrocyten: 3,93 Mill.
Hämoglobin : 11,7 g %	Thrombocyten: 133.000
Hämatokrit : 40 %	Differential- 59 Segmentkernige
Leukocyten: 4.200	blutbild: 37 Lymphocyten
	3 Monocyten
	1 Basophiler

Serumelektrolyte:

Enzyme:

Natrium: 139,0 mV/L

Unauffällig

Kalium : 4,1 mV/L

Calcium: 5,0 mV/L

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,62 g %
unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Harnelektrolyte: Natrium: 4,4 g/die

Kalium : 2,15 g/die

Calcium: 0,27 g/die

Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
5,7 bzw. 4,6 mg/die.

Toxoplasmose-KBR: 1/10. Sabin-Feldmann-Test: 1/256 bei
1/1024 + .

Behandlung: Die Patientin wurde nach Hause entlassen unter folgender Therapievorschrift: 1 Tablette Daraprim, 1 Tablette Durenat, Amuno, StC 1361 über 8 Wochen in einer Initialdosis von 8 Tabletten, innerhalb von 10 Tagen abfallend dosiert bis auf 2 Tabletten pro die. Als Dauermedikation 1 Tablette StC 1361 pro die.

Klinischer Verlauf:

Zunächst Verschlechterung des Zustandsbildes. Die Patientin wurde gehunfähig. Nach 1 Woche allmähliche Rückbildung der Lähmungen. Bei einer Kontrolluntersuchung nach 2 Wochen zog die Patientin den linken Fuß noch etwas nach, war aber sonst ohne Beschwerden. Objektiv schien auch die Spastik geringer geworden zu sein. Babinski weiter positiv. Bei einer Kontrolluntersuchung nach weiteren 10 Tagen konnte die Patientin wieder gut laufen. Ein erneutes Auftreten von stärkeren Gehbeschwerden 1 Monat nach diesem Befund konnte mit Daraprim und StC 1361, dessen Dosierung kurzzeitig von 1 Tablette als Dauermedikation auf 2 Tabletten erhöht wurde, gebessert werden.

Verhalten der chemischen Werte nach 8-wöchiger Therapie mit StC 1361:

Blutsenkung: 5/17

Hämoglobin : 12,9 g %

Hämatokrit : 44 %

Leukocyten : 12.400

Erythrocyten: 4,07 Mill.

Thrombocyten: Anstieg auf 205.000

Differential- 74 Segmentkernige

blutbild: 15 Lymphocyten

5 Monocyten

4 Stabkernige

1 Basophiler

1 Eosinophiler

Serumelektrolyte: Natrium: 135,0 mV/L
Kalium: 3,7 mV/L
Calcium: 4,6 mV/L

Enzyme: Unauffällig

Elektrophorese: Bei einem Gesamt-Eiweiß von 7,37 g %
unauffällig

Blutzucker (Tolbutamidtest): Normaler Kurvenverlauf

Harnelektrolyte: Natrium: 2,1 g/die
Kalium: 1,34 g/die
Calcium: 0,17 g/die

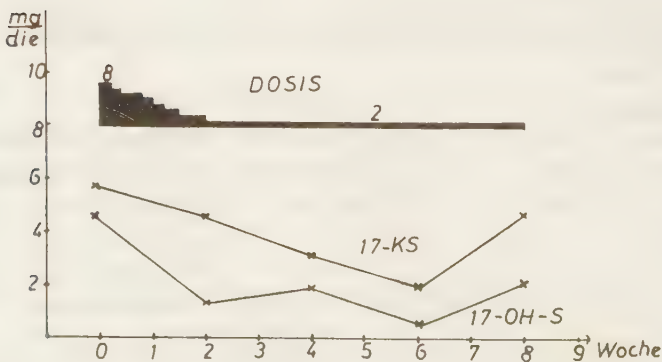
Ausscheidung von 17-Keto- und 17-Hydroxysteroiden im Harn:
Innerhalb 6 Wochen Senkung auf 2,0 bzw. 0,6 mg/die, bis
zur 8. Woche wieder Anstieg auf 4,7 bzw. 2,1 mg/die.

Toxoplasmose-KBR: Nach 14 Tagen KBR negativ, dann aber
wieder Titeranstieg auf 1/20. Sabin-Feldmann-Test: 1/256.

Epikritische Wertung:

Es erfolgte eine Besserung in dem Zustandsbild der Patientin. Es ist allerdings schwierig zu beurteilen, ob die Besserung auf die Therapie mit StC 1361 zurückzuführen ist.

Leichter Anstieg der Thrombocytenzahl. Auffallend war die Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse.



KLINISCHE RESULTATE

=====

In der Tabelle befindet sich eine Zusammenstellung der behandelten Krankheitsfälle, nach Krankheitsgruppen geordnet.

Krankheit	Anzahl der Fälle	Behandlungserfolg		
		sehr gut	mittel	kein
Prim.chron.Polyarthr.	4	4		
Polyneuropathie	1			1
Floride Lebercirrhose	1		1	
Chron. Enteritis	1			1
Asthma bronchiale	2	1	1	
Sek. Nebennierenrindeninsuffizienz	1	1		
Encephalomyelitis disseminata	3	1		2
Toxoplasmose	1	1		
Herzinfarkt	1			1

Primär chronische Polyarthrititis:

Bei allen vier Fällen erfolgte eine deutliche Besserung des polyarthritischen Zustandsbildes. Bei den Fällen 2, 3 und 5 bestand hinsichtlich der Gelenkschwellungen und Begleitschmerzen Abhängigkeit von StC 1361. Im Fall 3 mußte deswegen die Therapie mit StC 1361 über 1 Jahr ausgedehnt werden. Bei allen 4 Fällen erfolgte eine Besserung der Blutkörperchensekurgeschwindigkeit und Dysproteinämie. Ein positiver Rheumafaktor bestand bei Therapiebeginn in 2 Fällen. Er konnte bei Therapieende bei Fall 2 nicht mehr nachgewiesen werden. Die in allen 4 Fällen bestehenden Infektanämien besserten sich im Verlauf der Therapie mit StC 1361 deutlich.

Polyneuropathie:

Es erfolgte eine Besserung des polyneuritischen Zustandsbildes. Da bei späterer Wiederaufnahme wegen erneuter polyneuritischer Beschwerden eine Besserung auch ohne Therapie mit StC 1361 erreicht wurde, dürfte das Corticosteroid keinen wesentlichen Einfluß auf das Krankheitsbild gehabt haben.

Floride Lebercirrhose:

Es erfolgte unter einer Lebertherapie mit Tutofusin-Infusionen, Hepalipon-Dragees, Leberwickeln und der Gabe von StC 1361 eine subjektive Besserung des Zustandsbildes. Objektiv erfolgte eine Normalisierung der Elektrophorese, wohingegen die Transaminaseaktivitäten nicht gebessert werden konnten. Sie waren allerdings bei der Aufnahme nur leicht erhöht. Sicherlich ist der floride Entzündungsprozeß der Leber durch die Corticosteroid-Kur mit StC 1361 günstig beeinflußt worden.

Chronische Enteritis:

Es erfolgte weder eine subjektive noch objektive Besserung des Zustandsbildes. Lediglich eine mäßige Besserung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit ist zu erwähnen.

Asthma bronchiale:

Bei beiden Fällen (Fall 9 und 10) konnte das asthmatische Geschehen außerordentlich gut mit StC 1361 beherrscht werden. Im Fall 10 traten keine neuen Asthmaanfälle auf, im Fall 9 kam es nach 4-monatiger Beschwerdefreiheit zu einem plötzlichen Status asthmaticus mit Herzstillstand infolge Rechtsherzversagens.

Auffallend bei Fall 9 war ein Anstieg der Eosinophilenzahl im Differentialblutbild, bei Fall 10 eine deutliche Verschlechterung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit trotz antibiotischer Abdeckung.

Sekundäre Nebennierenrindeninsuffizienz:

Unter der Substitutionstherapie mit StC 1361 besserte sich das Zustandsbild der Patientin deutlich.

Encephalomyelitis disseminata

Toxoplasmose (mit encephalomyelitischen Erscheinungsbild):

Von den 4 Fällen ergab sich bei einem Fall einer Encephalomyelitis disseminata (Fall 14) und der Toxoplasmose (Fall 15) eine Besserung der Lähmungen. Inwieweit diese Besserungen auf die Therapie mit StC 1361 zurückzuführen sind oder ob es sich um dem Krankheitsbild entsprechende Spontanremissionen handelte, ist schwer zu beurteilen. Bei Fall 12 und 13 erfolgte keine Besserung des Zustandsbildes. Akute neue Schübe traten bei keinem der Fälle während der Behandlungszeit auf.

Herzinfarkt:

Der Herzinfarkt gehört nicht zum Indikationsbereich der Corticosteroidtherapie. Es interessierten in diesem Fall nur die laborchemischen Veränderungen.

LABORCHEMISCHE RESULTATE

=====

Wirkungen auf den Elektrolyt- und Wasserstoffwechsel:

Natrium: Selbst hohe Dosen StC 1361 und Langzeitbehandlung hatten keinen wesentlichen Einfluß auf den Serumnatriumspiegel. Die in einzelnen Fällen (Fall 4, 11, 12, 14) auftretenden Schwankungen waren immer gering. Die Mittelwerte aus den 15 Fällen ergaben einen nur leichten Anstieg des Serumnatriums. Die Ausscheidung von Natrium im Urin sank bei allgemein niedrigen Ausgangswerten sowohl in einzelnen Fällen (Fall 11, 12) als auch in den Mittelwerten leicht ab.

Kalium: Der Serumkaliumspiegel sank in einzelnen Fällen (Fall 5, 9, 13, 15) unbedeutend ab, die Mittelwerte ergaben einen nur leichten Abfall des Kaliumspiegels. Die Ausscheidung von Kalium im Urin war in den einzelnen Fällen uneinheitlich, zeigte in den Mittelwerten keine steigende Tendenz.

Calcium: Das Serumcalcium sank in einzelnen Fällen (Fall 4, 10, 12, 15) ab. Die Mittelwerte aus den 15 Fällen ergaben einen nur leichten Abfall des Calciumspiegels. Die Calciumausscheidung im Urin war in den einzelnen Fällen uneinheitlich, und es gab während der Kontrollen in den Mittelwerten keine Änderung.

Anorganisches Phosphor: Das anorganische Phosphor im Serum sank sowohl in den einzelnen Fällen als auch in den Mittelwerten ab, während die Ausscheidung im Urin keine wesentlichen Änderungen zeigte.

Zusammenfassend kann über das Verhalten von Natrium, Kalium, Calcium und Phosphor gesagt werden, daß eine wesentliche Beeinflussung der Werte im Serum als auch bei der Ausscheidung im Urin nicht eintrat und daß die Schwankungen - ge-

messen an den Erfahrungen bei der Untersuchung der Wirkung anderer Steroide - geringer bzw. unbedeutend waren.

S e r u m

Fall Nr.	Natrium				Kalium			
	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo
1	140	139	142	140	5,3	4,1	4,6	4,2
2	145	139	136	143	4,5	4,0	4,5	3,8
3	137	134	135	139	4,7	4,1	4,7	4,3
4	140	151	144	5.Wo 145	5,2	5,5	5,3	5.Wo 5,2
5	139	139	137	143	4,7	4,0	3,8	4,3
6	142	142	3.Wo 144	-	3,8	4,4	3.Wo 3,8	-
7	141	138	139	5.Wo 146	4,1	4,1	3,8	5.Wo 4,1
8	141	137	137	138	4,4	4,2	3,9	4,2
9	137	142	140	138	5,3	4,7	4,4	4,1
10	140	137	136	138	4,6	4,4	4,3	4,3
11	132	138	138	8.Wo 140	4,1	4,1	4,3	8.Wo 4,3
12	138	143	141	8.Wo 147	4,1	3,9	4,3	8.Wo 5,0
13	140	137	140	141	4,1	4,0	3,9	3,8
14	136	139	142	5.Wo 141	4,0	4,1	3,6	5.Wo 4,2
15	139	137	142	140	4,1	3,9	3,6	3,6
MW	139,13	139,48	139,55	141,35	4,46	4,23	4,18	4,24

Fall Nr.	Calcium				anorg. Phosphor			
	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo
1	5,0	5,1	5,4	4,7	3,4	3,4	3,5	3,0
2	4,3	4,3	4,4	4,2	3,46	3,3	3,9	2,7
3	4,9	4,7	4,9	4,8	5,6	3,8	3,8	3,1
4	4,8	4,5	4,1	5.Wo 4,2	4,25	3,46	5,19	5.Wo 3,94
5	4,8	4,7	4,7	4,6	3,2	5,1	4,5	3,4
6	4,5	5,0	3.Wo 4,3	-	5,2	3,88	3.Wo 3,38	-
7	4,9	5,2	5,0	5.Wo 5,3	4,0	3,92	3,5	5.Wo 3,7
8	5,0	4,6	4,8	5,1	2,1	3,1	2,5	3,1
9	5,2	4,7	5,0	5,0	4,8	2,9	3,9	3,9
10	4,9	4,7	4,2	4,6	3,4	4,2	3,8	2,9
11	4,9	5,0	4,7	8.Wo 4,8	3,7	3,9	3,8	8.Wo 3,0
12	4,6	4,6	4,5	8.Wo 4,4	4,6	4,5	4,3	8.Wo 3,8
13	4,6	4,6	4,6	4,7	3,7	3,5	3,2	3,6
14	4,7	4,7	4,7	5.Wo 4,3	4,3	5,3	3,6	5.Wo 3,5
15	5,0	5,0	4,5	4,5	3,5	4,5	4,1	-
MW	4,8	4,76	4,65	4,65	3,94	3,92	3,79	3,35

U r i n

Fall Nr.	Natrium				Kalium			
	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo
1	4,4	3,8	4,1	4,5	2,0	2,37	2,3	1,47
2	0,9	3,89	3,5	0,8	0,84	1,65	1,35	1,08
3	0,89	1,3	0,9	1,9	1,3	1,32	1,37	1,0
4	1,56	2,0	1,57	5.Wo 1,77	1,25	0,9	1,38	5.Wo 0,8
5	5,47	1,61	1,98	2,76	2,38	1,44	1,44	1,9
6	5,3	3,47	3.Wo 11,2	-	1,8	1,15	3.Wo 2,74	-
7	1,45	5,3	6,8	5.Wo 4,76	1,22	2,4	2,3	5.Wo 2,17
8	1,4	0,99	2,57	1,86	2,4	1,8	1,9	3,0
9	5,6	6,38	3,7	4,55	2,73	3,0	2,06	2,23
10	2,8	4,9	3,4	3,07	2,25	2,7	2,9	2,69
11	4,3	2,1	1,84	8.Wo 1,95	0,74	1,8	1,85	8.Wo 1,49
12	4,55	2,28	2,0	8.Wo 2,05	1,05	1,69	1,6	8.Wo 1,5
13	2,5	1,9	1,75	2,26	2,3	2,0	1,29	1,5
14	2,7	1,3	1,16	5.Wo 1,26	1,3	0,8	0,8	5.Wo 0,6
15	4,4	2,79	1,72	1,19	2,15	2,3	1,25	1,03
MW	3,21	2,93	3,21	2,48	1,71	1,82	1,77	1,6

Fall Nr.	Calcium				anorg. Phosphor			
	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo	vor	2.Wo	4.Wo	6.Wo
1	0,42	0,57	0,57	0,29	0,9	1,2	1,0	1,1
2	0,05	0,105	0,087	0,04	0,08	0,67	0,4	0,49
3	0,13	0,12	0,09	0,07	0,54	0,8	0,74	0,27
4	0,018	0,022	0,26	5.Wo 0,005	0,21	0,18	0,37	5.Wo 0,3
5	0,18	0,07	0,09	0,08	0,87	0,67	-	-
6	0,47	0,24	3.Wo 0,47	-	0,8	0,66	3.Wo 0,12	-
7	0,166	0,42	0,28	5.Wo 0,5	0,13	0,88	0,12	5.Wo 0,11
8	0,79	0,16	0,16	0,18	0,42	0,69	0,6	0,4
9	0,19	0,215	0,26	0,26	1,03	0,75	0,9	0,78
10	0,32	0,35	0,36	0,38	0,63	1,2	1,27	1,1
11	0,2	0,2	0,12	8.Wo 0,12	0,7	0,87	0,9	8.Wo 0,58
12	0,27	0,59	0,13	8.Wo 0,086	-	-	-	-
13	0,09	0,12	0,14	0,1	0,7	0,67	0,59	0,7
14	0,23	0,27	0,18	5.Wo 1,02	-	-	-	-
15	0,27	0,22	0,1	0,1	-	-	-	-
MW	0,25	0,24	0,20	0,23	0,58	0,77	0,64	0,58

Wirkungen auf den Kohlehydratstoffwechsel:

Bei vier Fällen bestand schon vor der Therapie mit StC 1361 ein mit dem Tolbutamidtest festgestellter Diabetes. Dabei kam es im Fall 2 zu keiner Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage.

Im Fall 10 waren bei schon anfänglich nur leicht pathologischen T_3 -Werten bei den Kontrolluntersuchungen die T_3 -Werte normal. Im Fall 7 konnte die Beeinflussung der diabetischen Stoffwechsellage durch die Steroidmedikation infolge der Einnahme von 1 Tablette Rastinon pro die nur schwer beurteilt werden. Bei Abschluß der Therapie mit StC 1361 und Rastinon lag ein normaler Kurvenverlauf im Tolbutamidtest vor.

Zu einer sichtlichen Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage kam es im Fall 1 und 4.

Bei den restlichen Fällen von Stoffwechselgesunden konnte keine Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels festgestellt werden.

Wirkungen auf den Stickstoffstoffwechsel

Nur in einem Fall (Fall 2) trat unter der Therapie mit StC 1361 eine leichte Hypoproteinämie auf. Dabei kam es sowohl in diesem Fall einer primär chronischen Polyarthrititis als auch in den anderen Fällen von primär chronischer Polyarthrititis zu einer wesentlichen Besserung der bestehenden Dysproteinämie. Der Harnstoff-N stieg nur im Fall 2 auf leicht pathologische Werte an. Bei den Fällen 3, 4 und 9 konnte sogar eine Besserung der vor der Therapie mit StC 1361 erhöhten Serumharnstoff-N-Werte beobachtet werden. Die Eiweißausscheidung im Urin zeigte keine Besonderheiten.

Im Fall 3, bei dem die Therapie mit StC 1361 über 1 Jahr durchgeführt wurde, kam es zu einer röntgenologisch festgestellten proxredienten Osteoporose, weswegen die Steroidtherapie beendet werden mußte.

Wirkungen auf den Fettstoffwechsel:

Die Werte für die Gesamtlipide verhielten sich uneinheitlich. Im Fall 8 und 10 kam es zu einem Abfall, im Fall 9 und 14 zu einem Anstieg der Gesamtlipide.

Eine gesicherte Beeinflussung des Lipidhaushaltes durch die Steroidbehandlung konnte nicht erfaßt werden.

Trotz leichter Appetitzunahme in mehreren Fällen kam es in keinem Fall zu einer stärkeren Gewichtszunahme, die neben der durch die Bewegungsarmut des Kranken zu erklärenden Gewichtszunahme auf die Steroidtherapie zurückgeführt werden könnte.

Hormoneffekte:

Da therapeutisch applizierte Corticoide zu einer, je nach ihrer chemischen Struktur verschieden starken Hemmung der Corticoideigenproduktion führen können, wurden ständig während der Gaben von StC 1361 die Ausscheidung von 17-Ketosteroiden und 17-Hydroxysteroiden im Harn bestimmt. Es konnte bei der Mehrzahl der Fälle bereits nach 1 Woche eine signifikante Hemmung der Corticoidausscheidung im Harn festgestellt werden, wobei die 17-Hydroxysteroiden einheitlicher und stärker reagierten als die 17-Ketosteroiden.

Es zeigte sich in mehreren Fällen, daß die Hemmung der corticotropen Funktion der Hypophyse abhängig ist von der Dosierung von StC 1361.

Bemerkenswert ist, daß nach Absetzen der Steroidgaben ein sofortiger Wiederanstieg der Steroidausscheidungen im Harn bis zu früheren Werten eintrat.

Bei 2 Fällen (10 und 13) kam es in der dritten Woche zur Ausbildung eines Vollmondgesichtes, das sich aber in beiden Fällen schon bei niedriger Dosierung (Ausschleichen) allmählich zurückbildete und bei der Entlassung nicht mehr bestand. In beiden Fällen erfolgte keine Gewichtszunahme.

Zu einem verstärkten Bartwuchs kam es im Fall 9 und 10. Striae traten im Verlauf der Behandlung, auch nach hohen Dosen, nicht auf.

Klinisch kam es auch im Verlauf einer Langzeitbehandlung weder zum Auftreten ausgeprägter Symptome, wie Völlegefühl, Aufstoßen oder Oberbauchbeschwerden, noch zum Auftreten von Ulcera des Magens oder Duodenums.

Das Auftreten einer Cholestase konnte in keinem Fall beobachtet werden. Die alkalische Phosphatase blieb immer im Normbereich. Schwankungen in den Enzymaktivitäten, der Transaminasen (Fall 1 und 10) und der Lactatdehydrogenase (Fall 2 und 8) konnten nicht auf die Steroidtherapie zurückgeführt werden.

Wirkung auf zelluläre Elemente:

Eine Abnahme der Lymphocytenzahl im peripheren Blutbild konnte nur in drei Fällen (3, 6 und 7) nachgewiesen werden.

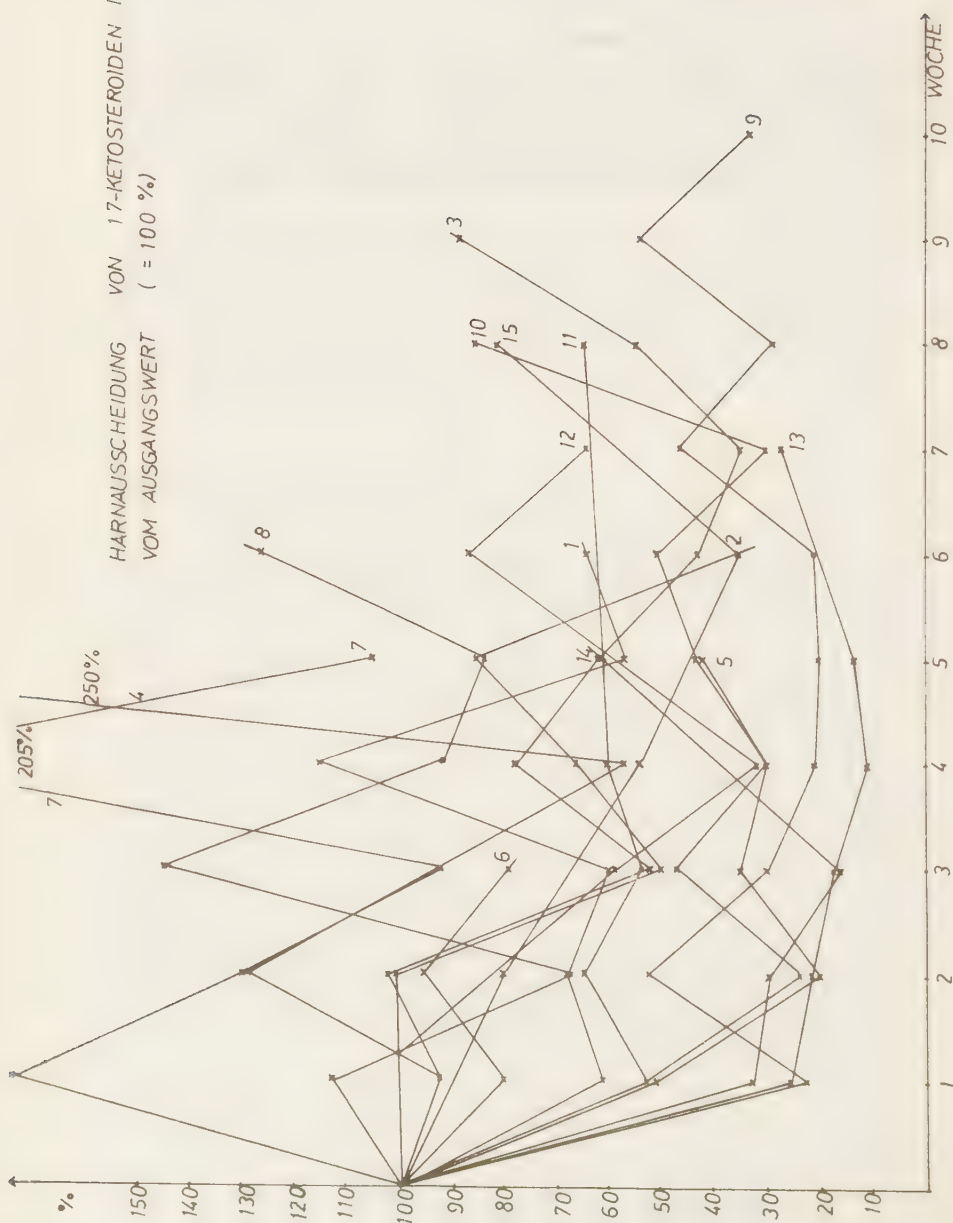
Bei den beiden Fällen von Asthma bronchiale kam es im Fall 9 trotz der Therapie mit StC 1361 in den letzten 8 Wochen zu einem Anstieg der Eosinophilenzahl mit nachfolgender Verschlechterung des asthmatischen Zustandsbildes, im Fall 10 bestand schon bei Therapiebeginn keine Eosinophilie. Auffallend war im Fall 5 (Primär chronische Polyarthrititis) ein Anstieg der Eosinophilenzahl von 0 auf 12 und im Fall 8 (Enteritis) von 0 auf 6.

Die Thrombocyten verhielten sich uneinheitlich. In den Fällen 2, 3 und 4 kam es zu einem Abfall, in den Fällen 8, 12 und 14 zu einem Anstieg der Thrombocytenzahl.

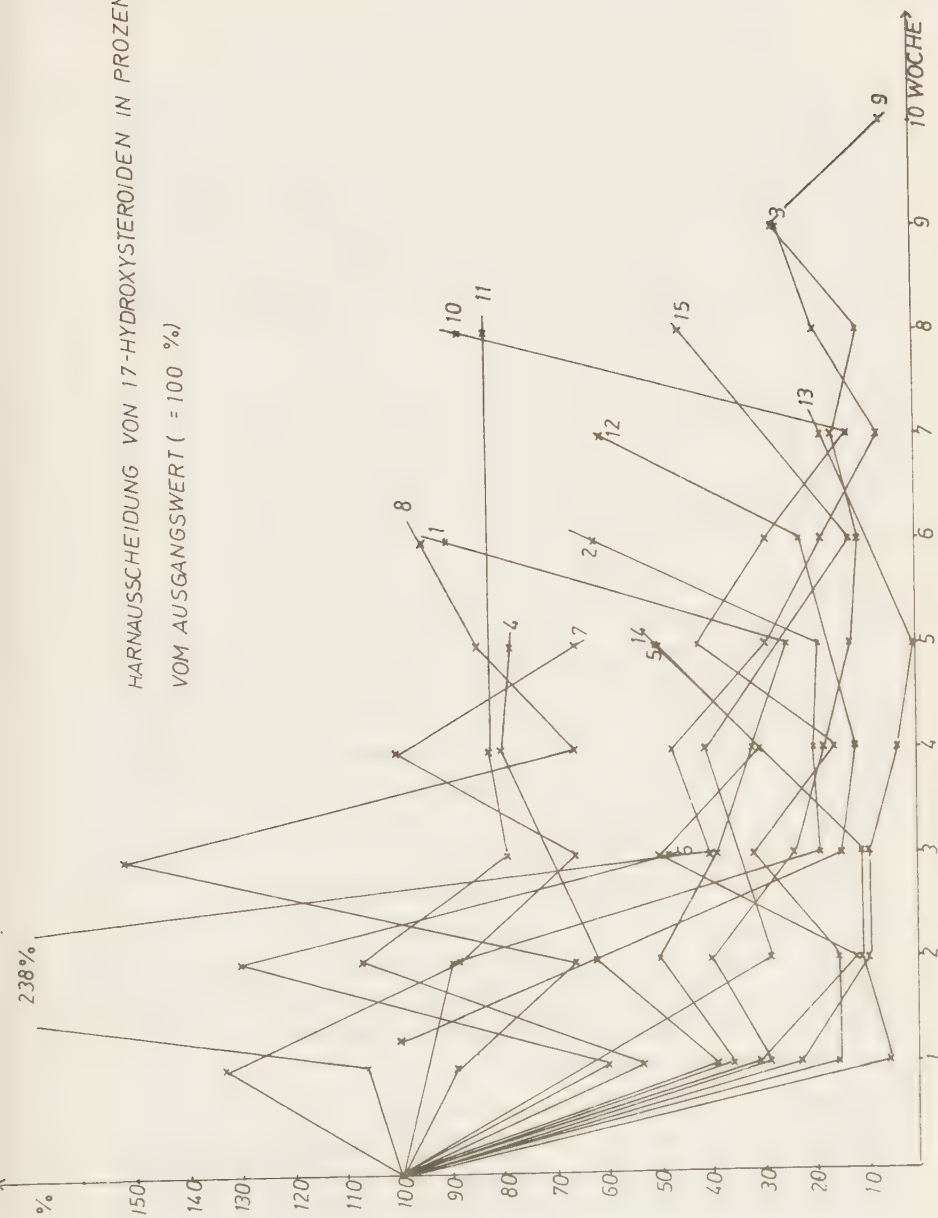
Wirkung auf die Psyche:

In einem Fall einer Encephalomyelitis disseminata kam es zu einer deutlichen Besserung in der Psyche der ursprünglich depressiven Patientin. Demgegenüber zeigte die Patientin mit einer sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz (Fall 11) seit Einnahme von StC 1361 depressive Züge.

HARNAUSSCHIEDUNG VON 17-KETOSTEROIDEN IN PROZENT
VOM AUSGANGSWERT (= 100 %)



HARNAUSSCHIEDUNG VON 17-HYDROXYSTEROIDEN IN PROZENT
VOM AUSGANGSWERT (= 100 %)



Z U S A M M E N F A S S U N G

=====

Bei den Untersuchungen an 15 Patienten, bei denen das Versuchspräparat StC 1361 - z. T. in hoher Dosierung und über lange Zeit - gegeben wurde, zeigte sich eine sehr gute Wirkung bei den klassischen Indikationsbereichen der Steroidtherapie. Sie war z. B. bei den zum Teil sehr schweren Fällen ausgezeichnet und eindeutig medikament- und dosisabhängig. Auch bei den beiden schweren Asthma-Fällen kam es zu einer auffälligen Besserung und anhaltenden Beschwerdefreiheit über längere Zeit.

Bei verschiedenen Personen, bei denen keine absolute Indikation für eine Steroidtherapie bestand, wurde das Präparat im Hinblick auf die Stoffwechselwirkungen untersucht. Bei der relativen Indikation zur Gabe dieses Präparates war mit auffälligen klinischen Wirkungen nicht zu rechnen.

Im Vergleich zu der auffällig günstigen Wirkung - in Relation zur Wirkung anderer vergleichbarer Steroide aus klinischer Erfahrung - fallen die relativ gering ausgeprägten Nebenwirkungen auf. So kam es bei Stoffwechselgesunden in keinem Fall zum Auftreten einer diabetischen Stoffwechselslage und auch bei 4 vorher als stoffwechselgestört erkannten Personen war die diabetogene Wirkung bzw. die Wirkung auf die bereits bestehende Stoffwechselsituation gering, ja es kam unter der Behandlung oder bei geringen Gaben von Rastinon zu einer Besserung der Situation.

Auffällig gering und dazu uneinheitlich waren auch die Wirkungen auf die Elektrolyte und den Phosphor. Wirkungen, die auf einen cholestatischen Effekt schließen ließen, wurden nicht gesehen, ebenso keine Zeichen einer Besinträchtigung der Leberparenchymleistung.

Die Gaben von StC 1361 führen zu einer eindeutigen, erkennbar dosisabhängigen und intensiven Wirkung auf die Corticoidausscheidung im Urin. Bemerkenswert ist, daß nach Absetzen der Gaben des Steroids schnell und vollständig die Ausscheidung der Corticoide wieder eintritt.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s
=====

1. Angstwurm, H., E. Frick: Münch. med. Wschr. 106 (1964)
1718
2. Bartelheimer, H., A. Jores: Klinische Funktionsdiagnostik
Thieme, Stuttgart, 1967
3. Bartter, F. C.: Scand. J. clin. Lab. Invest. 10 (1958)
50
4. Bernard, J., u. Mitarb.: Nouv. Rev. franç. Hémat. 2
(1962), 195; 721.
5. Bleuler, M.: Praxis 50 (1961), 249.
6. Bock, H. E.: Wien. klin. Wschr. 19 (1960), 331.
7. Bock, H. E.: Dtsch. med. J. 11 (1960), 449.
8. Bock, H. E.: Dtsch. med. J. 14 (1963), 667.
9. Bock, H. E.: Dtsch. med. J. 15 (1964), 707.
10. Bock, H. E.: Internist 3 (1962), 459.
11. Bock, H. E.: Mkurse ärztl. Fortb. 15 (1965), 165.
12. Bock, H. E.: Jb. ärztl. Fortb. 12, 7 (1964), 65, 125
13. Borer, F., R. S. Mach: Praxis 52 (1963), 1463; 1506.
14. Bour, H., und Mitarb.: Docum. méd. 8 (1963), 3.
15. de Camp, G.: Münch. med. Wschr. 103 (1961), 1541; 1768.
16. de Camp, G.: Tuberkulosearzt 15, 9, 687 - 697 (1961)
17. Demling, L.: Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 1811.
18. Denko, Ch. W.: J. Lab. clin. Med. 51 (1958), 174.
19. Duncan, G.W., J. C. Stucki: Metabolism 11 (1962), 940.
20. Ehrich, W. E.: Verh. dtsch. Ges.inn. Med. 62 (1956), 163.
21. Geller, J., und Mitarb.: J. clin. Endocr. 18 (1958), 409.
22. Heilmeyer, L.: Münch. med. Wschr. 101 (1959), 689.
23. Junge, W.: Therapiewoche 14 (1964), 219.
24. Jürgens, J.: Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 247.

25. Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
Thieme, Stuttgart 1965.
26. Kaiser, H.: Mkurse ärztl. Fortb. 8 (1958), 113.
27. Kaiser, H.: Mkurse ärztl. Fortb. 14 (1964), 447.
28. Kaiser, H.: Mkurse ärztl. Fortb. 11 (1961), 440, 682.
29. Liebermann, S., R. van de Wiele: Proc. 4 int. Congr.
Biochem. Bd. IV. 153, London 1959.
30. Linke, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 34 (1964), 1569.
31. Linke, H.: Dtsch. Gesundh.-Wes. 35 (1964), 1632.
32. Moeschlin, S.: Therapie-Fibel der inneren Medizin,
2. Auflage Thieme, Stuttgart 1965.
33. Oertel, G. W.: Chemische Bestimmung von Steroiden im
menschlichen Plasma. Springer, Berlin-
Göttingen-Heidelberg 1962.
34. Reisner, H.: Mkurse ärztl. Fortb. 9 (1959), 144.
35. Teichmann, W.: Münch. med. Wschr. 104 (1962), 1016.
36. Tilling, W.: Ärztl. Wschr. 11 (1956), 706.
37. Voit, K., A. Gamp: Der Rheumatismus, Enke, Stuttgart
1958.
38. Walser, A.: Therapiewoche 10 (1959), 77.
39. Zimmermann, W.: Chemische Bestimmungsmethoden von
Steroidhormonen in Körperflüssig-
keiten. Springer, Berlin-Göttingen-
Heidelberg 1955.

Herrn Chefarzt Priv. Doz. Dr. M. Knedel möchte ich an dieser Stelle nochmals für die freundliche Überlassung des Themas sowie des Arbeitsplatzes, vor allen Dingen jedoch für seine wertvollen Anregungen und Unterstützung bei der Planung und Auswertung der Untersuchungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Herrn Prof. Dr. H. Schwiegk danke ich für die Übernahme des Co-Referates.

Lebenslauf

Am 21. Februar 1943 wurde ich, Klaus-Detlev Kahl, als einziges Kind des damaligen Berufsoffiziers Bruno Kahl und seiner Ehefrau Erika Kahl, geb. Hermann, in Köln geboren.

1949 wurde ich in Köln-Deutz eingeschult. Nach Beendigung der Grundschule kam ich auf das Neusprachliche Gymnasium in Köln-Deutz, wo ich im Februar 1962 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1962 begann ich das Studium der Medizin an der Albert-Ludwigs-Universität zu Freiburg, wechselte dann an die Freie Universität Berlin, an der ich im März 1965 die ärztliche Vorprüfung ablegte. Im Sommersemester 1965 nahm ich das klinische Studium an der Ludwig-Maximilian-Universität in München auf, wo ich im Juni 1968 die ärztliche Prüfung mit Erfolg ablegte.

